

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1976 - N° 799

**LE FACTEUR XI
ET SON DEFICIT CONGENITAL
ETUDE CLINIQUE,
BIOLOGIQUE ET GENETIQUE**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 15 Juin 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Fakhreddine HAFFANI

né le 19 Septembre 1944

à TUNIS (Tunisie)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1976 - N° 799

**LE FACTEUR XI
ET SON DEFICIT CONGENITAL
ETUDE CLINIQUE,
BIOLOGIQUE ET GENETIQUE**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 15 Juin 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Fakhreddine HAFFANI

né le 19 Septembre 1944

à TUNIS (Tunisie)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDICINE -
M. E. R. ALEXIS CARREL

Année 1935 - N° 109

LE FACTEUR XI
ET SON DEFICIT CONGÉNITAL
ETUDE CLINIQUE,
BIOLOGIQUE ET GÉNÉTIQUE



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 18 Juin 1936
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Fahimeddine HAFANI

né le 10 Septembre 1904

à Tunis (Tunisie)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président : Monsieur le Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Monsieur le Professeur E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président : Monsieur P. PONCET, Maître-assistant

Troisième Vice-Président : Monsieur H. BONNET, Etudiant

Secrétaire Général de l'Université : Monsieur J. RAMBAUD, administrateur civil.

Unités d'Enseignement et de Recherche (U.E.R.) :

U.E.R. de Médecine GRANGE-BLANCHE : Mr le Docteur B. SALLE, Maître de Conférences

U.E.R. de Médecine ALEXIS-CARREL : Mr le Professeur C. GIROD

U.E.R. de Médecine LYON-NORD : Mr le Professeur J.P. GARIN

U.E.R. de Médecine SUD-OUEST : Mr le Professeur J.M. ROBERT

U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques : Mr le Professeur L. ODDOUX

U.E.R. des Techniques de Réadaptation : Mr A. MORGON, Maître de Conférences

U.E.R. de Biologie Humaine : Mr le Professeur J.C. CZYBA

U.E.R. d'Education Physique et Sportive : Mr A. MILLON, Professeur d'E.P.S.

U.E.R. des Sciences Odontologiques : Mr le Docteur R. VINCENT

U.E.R. de Mathématiques : Mr le Professeur H. BUCHWALTER

U.E.R. de Physique : Mr le Professeur R. UZAN

U.E.R. de Chimie et Biochimie : Mr le Professeur J. HUET

U.E.R. des Sciences de la Nature : Mr le Professeur J. BRUN

U.E.R. des Sciences Physiologiques : Mr R. FONTANGES, Maître de Conférences

U.E.R. de Physique Nucléaire : Mr le Professeur A. SARAZIN

U.E.R. de Mécanique : Mr le Professeur J. MATHIEU

Observatoire de Lyon : Mr le Professeur J.H. BIGAY

I.U.T. 1 : Mr le Professeur B. POUYET

I.U.T. 2 : Mr J. GALLET, Directeur E.N.S.A.M.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : Monsieur le Professeur L. REVOL

Assesseurs : Monsieur le Professeur P. DUMAS

Monsieur le Professeur J. FAVRE-GILLY

Monsieur le Professeur Agrégé J. SOTTO

A MES PARENTS,

Ce travail leur est dédié.

A MA FEMME,

A MON FILS, MAHER,

A MA FILLE, ZBAIDA,

A MA FAMILLE,

A MES BEAUX PARENTS,

A TOUS MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur L. REVOL,
Médecin des Hôpitaux de Lyon,

Il nous fait l'honneur d'accepter la Présidence
de cette thèse.

Au cours de nos études et lors d'un semestre
passé dans son service, nous avons eu l'occasion
de profiter de son enseignement et d'apprécier
sa haute compétence.

Nous lui exprimons toute notre Reconnaissance.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage
de notre profond respect.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY,

Monsieur le Professeur P. DUMAS,

*Il nous fait l'honneur d'être de nos juges,
nous l'en remercions.*

Monsieur le Professeur J. FAVRE-GILLY,

*Il a accepté de nous guider dans ce travail,
nous avons été profondément touché par son
accueil et sa disponibilité.*

*Nous l'assurons de notre respectueuse gra-
titude.*

Monsieur le Professeur Agrégé J. SOTTO

*Il a accepté de juger notre thèse, nous lui
exprimons tous nos remerciements.*

A Monsieur le Docteur B. CHATAING,
Directeur du Centre de Transfusion Sanguine de Lyon,

Il a bien voulu nous accueillir au sein de ses équipes.

Nous l'assurons de notre respectueux dévouement et lui exprimons toute notre gratitude.

A Monsieur J.P. THOUVEREZ,
Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur de Lyon,

Il nous a inspiré ce travail, nous avons pu nous rendre compte de l'intérêt qu'il y porte. Il nous a prodigué son soutien tout au long de cette étude. Nous avons bénéficié de ses conseils et de la riche documentation qu'il a bien voulu nous confier.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et de notre respectueux attachement.

- INTRODUCTION -

Jusqu'en 1952, et depuis 1803, date à laquelle OTTO a décrit de façon complète l'hémophilie, celle-ci était considérée comme une entité simple, maladie unique qui consistait en un déficit congénital et héréditaire d'un facteur sanguin nécessaire à la Thromboplastino-formation, touchant uniquement les hommes et transmise par les femmes.

Mais déjà, en 1947, commençait le démembrement de l'hémophilie avec la découverte de PAVLOVSKY qui a constaté que deux hémophiles pouvaient se corriger mutuellement. Et il fallait attendre la découverte et l'isolement par AGGELER en 1952 d'un facteur de la coagulation différent du F. VIII, pour subdiviser l'hémophilie en deux entités distinctes : l'hémophilie A due au déficit en F. VIII et l'hémophilie B due au déficit en F. IX. Depuis 1953, il est admis qu'il existe une diathèse hémorragique improprement appelée Hémophilie C décrite par ROSENTHAL et Coll. Cette diathèse ressemble cliniquement à l'hémophilie classique mais elle atteint indifféremment les deux sexes, et elle est due à l'absence d'un 3ème facteur inconnu jusque là. ROSENTHAL le nomme : antécédent de la Thromboplastine plasmatique ou P.T.A.

Les troubles de la coagulation engendrés par ce déficit sont corrigés par du plasma sulfaté, du plasma d'hémophile A et d'hémophile B, du sérum normal frais ou vieilli.

Le problème de la classification des hémophilies s'est alors posé et plusieurs auteurs ont essayé d'y mettre de l'ordre, d'autant plus qu'on continuait à découvrir d'autres facteurs de la coagulation.

Ainsi SOULIER et CRAMER proposaient :

- l'hémophilie A pour le déficit en F. VIII,
- l'hémophilie B pour le déficit en F. IX,
- l'hémophilie C pour le déficit en F. XI.

D'autres comme GRAHAM et BRINKHOUS réservaient le terme d'Hémophilie au déficit en F. VIII et Etat hémophiloïde pour les deux autres.

Et enfin WIENER adoptait la classification suivante :

- Hémophilie I pour le déficit en F. VIII,
- Hémophilie II pour le déficit en F. IX,
- Hémophilie III pour le déficit en F. XI.

Pour notre part, nous considérons que le terme d'Hémophilie C

doit être définitivement écarté, car il ne répond pas à la définition génétique de l'hémophilie et on ne doit plus parler que de déficit congénital en F. XI ou maladie de ROSENTHAL du nom du premier auteur qui a décrit cette diathèse hémorragique.

Dans ce travail, nous nous proposons d'étudier dans une première partie le F. XI, ses propriétés et son rôle dans la coagulation intrinsèque, puis dans une deuxième partie nous rapportons les observations de la littérature publiées jusqu'à ce jour, et nous présentons 4 observations lyonnaises inédites comportant 10 cas de déficit en F. XI, et qui nous ont été confiées par Monsieur J.P. THOUVEREZ. Il a été à l'origine de ce travail. Enfin dans une 3ème partie, nous procédons à l'analyse des caractéristiques cliniques, biologiques et génétiques, tirées des 315 cas de déficit en F. XI.

RAPPEL DE LA NOMENCLATURE
DES DIFFERENTS FACTEURS DE LA COAGULATION

Facteur I	:	Fibrinogène
II	:	Prothrombine
III	:	Thromboplastine
IV	:	Calcium
V	:	Proaccélérine
VII	:	Proconvertine
VIII	:	Facteur antihémophilique A (ou AHG)
IX	:	" " B (ou PTC)
X	:	Facteur Stuart
XI	:	Antécédent de la thromboplastine plasmatique (PTA)
XII	:	Facteur Hageman
XIII	:	Facteur stabilisant de la fibrine

— ABREVIATIONS —

- TAME : p. Toluène sulfonyl L. Arginine méthyl ester
- BAEe : Benzoyl Arginine Ethyl ester
- SBTi : Soy Bean trypsin Inhibitor
- DFP : di isopropyl fluorophosphate
- LBTi : Lima Bean Trypsin Inhibitor
- Sephadex DEAE : Di Ethyl Amine Ethyl Cellulose
- T.S. : Temps de saignement
- T.C. : Temps de coagulation
- R.C. : Rétraction du caillot
- plaq. : Plaquettes
- T. Howell : Temps de Howell
- T.C.K. : Temps de Céphaline Kaolin
- T.G.T. : Test de génération de la thromboplastine
- F.x : Facteur x
- Tx : Taux
- C.P. : Consommation de prothrombine
- T.E.G. : Thrombo Elastogramme
- pl. N : Plasma normal
- FXIa : Facteur XI activé
- P.M. : Poids moléculaire
- H.F. : F XII, ou Facteur HAGEMAN
- F. : de sexe féminin
- H. : de sexe masculin

— CHAPITRE I —

A - GENERALITES

I - DEFINITION

Pour NOSSEL (1966) "c'est l'activité qui est capable de corriger le temps de coagulation prolongé d'un plasma déficitaire en P.T.A. mais ne peut corriger le temps de coagulation d'un plasma déficitaire congénitalement en F. XII ou n'importe quel autre facteur de la coagulation", alors que pour FORBES (1972) c'est le précurseur inactif d'un facteur de la coagulation qui intervient très tôt dans le mécanisme de formation de la thrombine dans le plasma des mammifères.

II - METABOLISME

1°) LIEU DE SYNTHÈSE

Serait le foie, puisque des atteintes hépatiques sévères s'accompagnent d'une baisse importante du F. XI (NAEYE 1957, RAPAPORT 1961). Le système de synthèse dépend donc de l'intégrité des cellules hépatiques (NAEYE 1957).

2°) CATABOLISME

Il se fait au niveau du foie et du système réticulo-endothélial (DEYKIN 1966, IATRIDIS MAULDIN 1964).

3°) TEMPS DE DEMI-VIE

En moyenne 60 heures (NOSSEL 1964, ROSENTHAL 1964), mais HOROWITZ 1965 et RAPAPORT 1965 trouvent des résultats moins élevée (10 heures et 24 heures) ; tandis que le temps de demi-vie :

du F. XII	: 48 heures,
du F. VIII	: 14 heures,
du F. IX	: 24 heures.

III - PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

1°) ADSORPTION

Le F. XI est adsorbé sur la célite (une petite quantité est adsorbée par 5 mg/ml de célite, tandis que la totalité est adsorbée par 15 mg/ml (SOULIER 1960, NOSSEL 1966). L'Al (OH)₃ adsorbe 35 % du PTA (RAPAPORT 1961), le verre, la bentonite, le kaolin, les tantales anodisées, le collagène, l'élastine (WAALER, HARDITSKY, ADAMS, RATNOFF, NIEWIAROWSKI), le stéarate de Ba (RATNOFF, NIEWIAROWSKI), le BaSO₄ adsorbent aussi le F. XI.

2°) STABILITE

a) Température

Le F. XI est très stable à basse température : plusieurs jours à 4° (FORBES 1972, SCHIFFMAN 1974), mais pour FUJIMOTO 1965 et HOROWITZ 1965, plus de 50 % du F. XI disparaissent à 4° C pendant 5 jours.

Il est très stable pendant deux ans à - 20° C (ROSENTHAL 1955, SCHIFFMAN-LEE 1974). L'activité P.T.A. augmente dans le plasma normal ou modérément déficient en P.T.A. (ROSENTHAL 1955).

- A 56° C pendant 30 minutes, disparition de 45 % de l'activité P.T.A. (SCHIFFMAN 1974). ROSENTHAL en 1955 trouvait que c'est 80 % de l'activité qui disparaît (BIGGS, WAALER).

- Ne résiste plus à une température de 60° C (ROSENTHAL 1955). FORBES en 1972 a noté qu'à 37° C le P.T.A. est plus stable en solution concentrée que diluée et la stabilité de la solution diluée de P.T.A. est augmentée par addition de 1 % d'albumine bovine.

b) Au pH

Le maximum d'activité se situe à pH 7,6 (FORBES 1972). Aucune activité, aux pH acide et alcalin, n'est décelée.

3°) PRECIPITATION PAR SATURATION AU SULFATE D'AMMONIUM

Après précipitation des protéines plasmatiques par le sulfate d'ammonium, l'activité P.T.A. est surtout retrouvée dans la fraction plasmatique qui précipite à saturation entre 25 et 33 %. De petites quantités sont retrouvées dans les précipités à saturation 0 - 25 % et 33 - 50 %.

Pour RAMOT l'activité P.T.A. est retrouvée dans les saturations à 0 - 33 % et pour SOULIER et BIGGS, dans les saturations à 30 - 50 %.

4°) FRACTIONNEMENT DE COHN

ROSENTHAL 1955 et GALLICK 1969 : La quasi-totalité du P.T.A. est

retrouvée dans la fraction IV₁. Une petite quantité se retrouve dans les fractions III et I. Absence totale dans les fractions II, IV₄ et V.

5°) ELECTROPHORESE

Pour ROSENTHAL 1955, BACHMAN 1958, MEYER 1969, WUEPPER 1972, le F. XI migre comme une β_2 globuline (entre γ et β globuline).

FORBES en 1972, par électrophorèse sur disque trouve deux bandes de migration du F.XI dans les zones albumine et globuline, tandis que pour MOVAT 1974, LEWIS 1974 et SCHIFFMAN 1974 : par électrophorèse sur bloc d'amidon, la mobilité électrophorétique se faisait dans la zone des γ globulines.

6°) FILTRATION SUR SEITZ

Les filtres contenant 50 % d'amiante adsorbent mieux que les filtres contenant 20 % d'amiante. ROSENTHAL 1955, RAMOT.1955.

7°) P.M.

Les P.M. varient selon les auteurs et les techniques de calcul utilisées.

LEWIS 1964, par filtration sur Gel de Séphadex G 250, trouve un P.M. entre 100.000 et 200.000.

FORBES 1972, par la même technique trouve 165.000.

WUEPPER 1972, par électrophorèse sur gel de sulfate de dodecyl de Na : 166.000.

SEITO 1973 et MOVAT 1974 : 180.000, tandis que SCHIFFMAN en 1974 retrouve un P.M. de 210.000 et CONNELLAN en 1975 en trouve 230.000.

8°) C.S.

Là aussi variation selon les auteurs :

pour SCHIFFMAN en 1974, il est entre 5s et 6s

pour WUEPPER en 1972, il est de 6,8 S

pour MOVAT en 1974 : 7,4 - 7,5 S

pour FORBES en 1972 : 8 S.

9°) NATURE CHIMIQUE

C'est une protéine (RATNOFF 1966) composée de deux chaînes polypeptidiques liées par deux ponts disulfurés (WUEPPER 1972). Ce n'est pas une immunoglobuline puisque retrouvée à quantité normale dans le plasma de malades atteints d'hypoglobulinémie sévère (SCHIFFMAN 1974).

10°) PROPRIETES ENZYMATIQUES

Le F. XI possède une activité arginine estérase (NIEWIAROWSKI 1962, MOVAT 1974), il hydrolyse le TAM_e et BAE_e, et cette activité est inhibée par SBTI (NIEWIAROWSKI 1962, KINGDON 1964).

Il hydrolyse les esters d'acides aminés de l'arginine synthétique (BAE_e), de la lysine (TAME) et non de la tyrosine (ATE_e) : WUEPPER 1972. Il a aussi une action hydrolytique sur l'anilide de p. nitro benzoyl Arginine (KINGDON, DAVIE, RATNOFF 1964). SCHIFFMAN (1974) ne retrouve pas d'activité estérasique dans une préparation hautement purifiée de F. XI. Le DFP inhibe les deux activités estérolytique et coagulante (confondues pour NOSSEL 1966) tandis que le LBTI n'inhibe que l'activité coagulante et le SBTI l'activité estérolytique (KINGDON 1964, RATNOFF, DAVIE 1962).

11°) PROPRIETES IMMUNOLOGIQUES

FORBES en 1972 a préparé un antisérum spécifique par l'injection de PTA purifié chez le lapin et a constaté l'absence d'AG relatif au PTA dans le plasma d'un malade déficient en PTA.

RECAPITULATIF DE SUBSTANCES

Activant le P.T.A.

- collagène
- surfaces cutanées
- stéarates
- verre
- celite
- kaolin
- Ba CO₃
- amiante
- carboxy-méthyl-cellulose
- trypsine bovine

Inhibant l'activation du PTA

- ATPase de pomme de terre
- phosphatase acide
- fluorure de sulfonyl-phényl-méthyl
- sulfate de protamine
- bromure d'hexadiméthidine
- bleu de méthylène
- bleu de toluidine

NOSSEL 1966, MARGOLIS 1957, BOTTI 1963, DIDISHEIM 1964, NIEWIAROWSKI 1965, WUEPPER 1972, FORBES 1972.

TABLEAU COMPARATIF DES PROPRIETES DES F. VIII, IX, XI et XII

Présence dans	XI	XII	VIII	IX
- le pl. N	+		+	+
- le pl. N. sulfaté	+	+	+	0
- ser. N.	+	+	0	+
- ser. N. sulfaté	+		0	0
pp ⁿ /sulf. d'ammonium	25 - 33 % 25,29 %	25,40 %	0 - 25% 33 %	33 - 50 % 40 - 50 %
filtration du plasma s/ filtre d'amiante	Absorption partielle		++	Absorption nulle
fraction de Cohn	III et IV ₁		I	III et IV ₁
plasma vieilli	+		disparition	+
électrophorèse inactiv. par chauffage stabilité à la conser- vation	β_2 glob. 30',56° stable	$\beta \gamma$ glob. 10',70° stable	5' à 60° instable	β_2 glob. 10' 56° stable

IV - PURIFICATION

- RATNOFF, DAVIE, MALLET en 1961 isolent le PTA par adsorption sur la célite à partir du plasma de déficit en F.XI par la carboxyméthylcellulose puis élution par 1,7 M de chlorure de Na. Le produit obtenu est purifié 100 à 300 fois avec un rendement de 25 à 100 % mais il contient encore une petite quantité de F.XII (WAALER 1959, NOSSEL 1964, NIEMETZ 1967).

RATNOFF et DAVIE en 1962 ont préparé du PTAA par chauffage d'un sérum adsorbé par BaSO₄ à 56°C puis chromatographie sur carboxyméthylcellulose et précipitation par sulfate d'ammonium à saturation 33 - 50 % ; le produit est purifié 60 fois.

KINGDON 1964 : purification du PTAA 2 à 4 fois par rechromatographie sur carboxyméthyl cellulose.

RATNOFF (1962) l'isole à partir de plasma déficitaire en F.XII. L'activité PTA est présente dans le plasma de Hageman Trait oxalaté conservé à - 25°C pendant plus de 4 ans. L'adsorption de plasma normal ou plasma déficitaire en F.XII sur gel Al (OH)₃ diminue l'activité PTA de 75-80 % ; si la concentration de sel Al (OH)₃ est élevée toute l'activité PTA est adsorbée et son élution est impossible.

Le PTA est adsorbé par la carboxyméthyl cellulose et peut être élué. Le plasma normal ou déficitaire en F.XII chauffé à 56°C pendant 30' contient encore 25 % de l'activité PTA initiale et l'activité disparaît 60° - 30'.

- FORBES 1972 : après adsorption sur célite de plasma normal on récupère une activité PTA de 30 à 67 mg de protéine. Le PTA est ensuite adsorbé sur cellulose CM. L'activité augmente à 130 u/mg de protéine par chromatographie DEAE cellulose.

L'activité PTA finale est de 155 U/mg de protéine.

- MOVAT 1974 : le plasma ACD est adsorbé sur Al(OH)₃ pour le débarrasser de la prothrombine, puis chromatographie Séphadex QAE et fractionnement sur un échangeur de cation Séphadex SP - Séphadex G.2000.

- WUEPPER (1972) : précipitation par du sulfate d'ammonium, chromatographie DEAE et Séphadex CM et électrophorèse PEVIKON.

- SAITO 1973 : purification partielle.

Adsorption du plasma normal sur Ca₃(PO₄)₂ puis fractionnement avec du sulfate d'ammonium et chromatographies successives sur Séphadex QAE. Séphadex G150 et Séphadex SP. Le produit purifié a une activité PTA de 45 à 70 U/mg de protéine.

- SCHIFFMAN et LEE en 1960 :

Ils ont séparé le F.XI par échange chromatographique. Purification du F.XI en 5 étapes :

1. chromatographie DEAE cellulose

2. adsorption BaSO₄

3. chromatographie Séphadex SP

4. chromatographie sur colonne de Dicalite 4200

5. chromatographie sur colonne de Dicalite après avoir ajouté de l'albumine à la 4e fraction. L'albumine fixe l'activité PTA qui a tendance à disparaître pendant le fractionnement. Le produit final est purifié 2800 fois.

COMPARAISONS DE QUELQUES PROPRIETES DES F. XII - XI
ET DE LA PREKALLIKREINE

(HATTAWAY 1965)

PROPRIETES	F.FLETCHER	PTA	F. HAGEMAN
Adsorption sur BaSO ₄ Al(OH) ₃ Célite	partielle 0 partielle	légère partielle complète	0 0 partielle
Thermostabilité dans le plasma dans le sérum	perte de 40% à 56° 30' perte de 70% à 60° 45'	perte de 80 % à 56° 30' disparition totale à 60°	inactivation 60° 10' retrouvée après 60° 30'
Stabilité à la conservation	+	+	+
Activité maximum dans les fractions de sulfate d'ammonium	25 - 50 %	25 - 33 %	30 - 50 %
Fractions Cohn	III IV ₁	III IV ₁	III IV ₁ IV ₄
Activité dans le plasma de malades sous Dicoumarol	Normale	Normale	Normale
Présence dans le plasma d'oiseaux	Nulle	Nulle	Nulle

B - VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

1°) LES TAUX NORMAUX

Ils sont extrêmement variables d'un auteur à l'autre et sont exprimés en pourcentage (pour NOSSEL le paramètre est exprimé en Unité/ml°).

EGEBERG (1971)	75 % à 137 % (0,75 - 1,37 u/ml)
RAPAPORT (1961)	63 % à 136 %
LEIBA (1965)	80 % à 108 %
RATNOFF (1966)	55 % à 185 %.

2°) LE SEXE

N'a aucune influence significative sur le taux du PTA (NOSSEL 1966, RAPAPORT 1961).

3°) L'EXERCICE PHYSIQUE

augmente le taux du PTA (IKKALA 1963, EGEBERG 1963).

4°) L'AGE

Plusieurs études ont été faites chez le nouveau-né prématuré (SCHETTINI 1966) et le nouveau-né à terme (BRETON 1960, HILGARTNER 1965, KUNZER 1965, NOSSEL 1966, SCHETTINI 1967, ABALLI 1961).

Les résultats sont tous concordants en ce qui concerne la valeur peu élevée du F.XI dans les premiers jours de la vie : 29 % à 41 %, puis augmentation progressive pour atteindre des valeurs normales à la 4e semaine. Les taux les plus bas sont retrouvés chez les prématurés (ce qui expliquerait la fréquence des accidents hémorragiques chez eux pour SCHETTINI).

L'immaturité du système de synthèse et la barrière placentaire pourraient expliquer ces taux bas du F. XI chez le nouveau-né.

En effet HILGARTNER (1965) a dosé le F.XI chez les nouveau-nés dont les mères atteintes de déficit en F.XI ont reçu du plasma juste avant l'accouchement. Elle a remarqué que le F.XI augmentait chez la mère mais pas chez leur enfant : la molécule de PTA serait trop grosse pour pouvoir traverser la barrière placentaire.

5°) LA GROSSESSE

Le F.XI commence à baisser dans le dernier trimestre de la grossesse (73 %) et le minimum est atteint pendant le travail (62 %) HILGARTNER 1965, NOSSEL 1966. Normalisation très tôt après l'accouchement SCHETTINI 1967, STEIN 1970.

(voir chapitre sur les inhibiteurs).

C - PHYLOGENESE DU PTA

1°) VARIATIONS SELON LES ESPECES ANIMALES

- Les mammifères : le F.XI a été étudié chez eux par WARTELLE 1958, BOTTI 1964, ABILGAARD 1965, FLUTE 1959, HATHANAY 1965, ARCHER 1969).

Le F.XI est présent à des taux normaux dans le plasma de lapin, de bovin, de chien, cobaye, chat, dauphin, mais la concentration dans le plasma des équidés est nettement plus basse que dans le plasma humain.

- Les oiseaux (WARTELLE 1958, RATNOFF, ROSENBLUM 1957), les plasmas de poussin et de canard ne contiennent pas de F.XI.

- Aucune activité PTA n'est décelable dans le plasma des poissons, des grenouilles ou des tortues (RATNOFF 1966).

2°) DEFICITS EN PTA CHEZ LES ANIMAUX

- FLUTE et HOWARD en 1959 ont noté que le scorbut provoqué chez le cobaye s'accompagne d'une baisse du taux de PTA.

- KOCIBA en 1969 a décrit le déficit en F.XI chez la vache atteinte de lymphome et de leucose lymphoblastique.

- DODDS en 1971 a étudié une famille de chiens épagneuls atteints de déficit en PTA (le taux était de 3 %).

- Pour JAQUES en 1960 : chez le chien, l'hypertension pulmonaire provoquée par injection intra-veineuse de liquide amniotique humain ou canin s'accompagne d'une baisse du PTA et du fibrinogène et de lésions anatomiques dans tout le système vasculaire (caillot de fibrine, particule de méconium).

- Pour ALEXANDER, KLIMAN, COLMAN et SCHOLTZ, l'endotoxine d'E. coli injectée aux lapins raccourcit le temps de coagulation avec toutes les caractéristiques du déficit en PTA.

— RESUME —

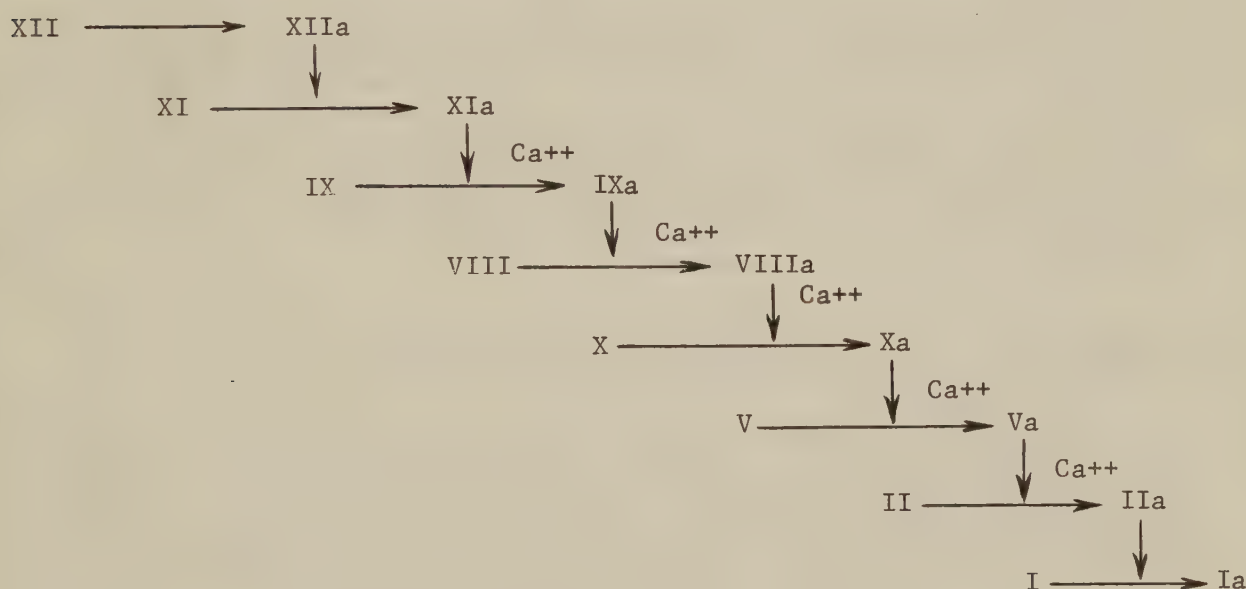
Le F. XI, synthétisé par le foie, est une protéine de P.M. supérieur à 200.000. Elle migre à l'électrophorèse comme une β_2 globuline, stable à la conservation à -20° , elle est détruite par chauffage à 56° C.

Son taux normal varie de 63 % à 136 %, il n'est pas influencé par le sexe, mais par contre il est peu élevé chez le nouveau-né et a tendance à baisser pendant le dernier trimestre de la grossesse.

D - RÔLE DANS LA COAGULATION ENDOGENE

Les phénomènes de la coagulation sanguine ont d'abord été décrits comme une suite d'interactions enzymatiques de protéines :

C'est la théorie de la "cascade enzymatique" de Mc FARLANE 1963, où chaque facteur de la coagulation se comporte comme un proenzyme qui est converti en enzyme par protéolyse limitée sous l'influence d'une autre enzyme.

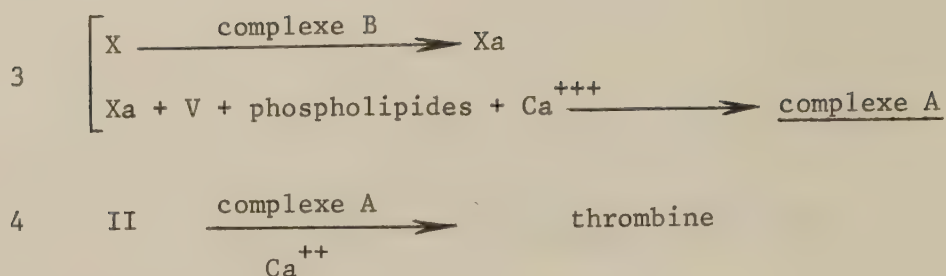


Mais avec les travaux de HEMKER (1969) apparut la notion de para-enzymes, c'est-à-dire des protéines qui n'ont pas d'action enzymatique en soi mais qui forment des complexes avec des enzymes et en modifient l'activité. La coagulation intrinsèque se déroulerait alors en 4 étapes.

- 1

$$\begin{aligned} & \text{XII} \xrightarrow{\text{contact}} \text{XIIa} \\ & \text{XIIa} + \text{XI} \longrightarrow \text{complexe C ou produit de contact} \end{aligned}$$
- 2

$$\begin{aligned} & \text{IX} \xrightarrow{\text{complexe C}} \text{IXa} \\ & \text{IXa} + \text{VIII} + \text{phospholipides} + \text{Ca}^{++} \longrightarrow \text{complexe B} \end{aligned}$$



Les réactions de la coagulation ne se passent pas en solution libre, mais sur des surfaces de verre *in vitro* et sur des micelles de phospholipides *in vivo* (HEMKER, 1969).

I - REACTION DU F. XI AVEC LE F. XII

C'est tout le problème du mécanisme de la coagulation intrinsèque dans sa phase la plus précoce qui est posé. Si tous les auteurs sont d'avis pour convenir de l'effet des surfaces étrangères sur le déclenchement et l'accélération de la coagulation sanguine (phénomène d'ailleurs connu depuis LISTER 1863 et BORDET JENGOU 1903). Par contre les avis divergent en ce qui concerne la séquence d'activation des F.XII et XI : MARGOLIS 1956, RATNOFF 1957, SOULIER 1958, NOSSEL 1966, admettent que c'est le F.XII qui est activé en premier par contact avec les surfaces étrangères et qui sous cette forme activée agirait sur le F.XI en le transformant en F.XI a.

Pour BIGGS 1958, WAALER, HARDITSKY 1959, les F. XI et XII sont simultanément activés par contact avec le verre, tandis que pour VROMAN en 1958, c'est le F.XI qui est activé en premier.

Les avis sont aussi contradictoires en ce qui concerne le mécanisme d'action qui pour la plupart des auteurs se fait sur le mode enzymatique où le F. XI serait le substrat et le F.XII l'enzyme : le taux de l'activité coagulante formée par interaction entre F.XII et F.XI est proportionnelle au taux de F.XI initial tandis que la vitesse d'activation est directement liée au taux de F.XII du départ (RATNOFF 1961, NOSSEL 1964). L'activation du F.XI ou l'activité du F.XIIa dépendent de la température et du pH (SPEER 1967, HAANEN).

Plusieurs théories ont été avancées pour expliquer le déroulement intime de la réaction entre les deux facteurs.

RATNOFF 1957, SHAFRIR DEVRIES, FIALA penchent pour la théorie de la levée de l'inhibition plasmatique normale vis-à-vis du F.XII par le contact avec les surfaces étrangères, ce qui permet l'activation de ce facteur et son action sur le F.XI.

Pour DAVIE (1969) l'action enzymatique du F.XII s'effectue par l'intermédiaire d'une protéolyse du F.XI, mais aucun changement moléculaire au niveau du F.XIa n'a été démontré (DONALDSON 1965).

L'activation du F.XII consiste pour HAANEN en un déroulement de la molécule protéique et ainsi se fait le démasquage des sites de fixation pour le F.XI.

VROMAN, lui, suggère la théorie de la polarisation : lors de l'adsorption du F.XII sur le verre, les régions polarisées de la molécule du F.XII ont plus d'affinité pour le F.XI et l'attirent ainsi au niveau des sites de fixation.

Toutes ces réactions sont régies (en dehors des inhibiteurs dont on parlera plus loin) par un mécanisme de régulation qui pour certains est représenté par la formation d'un complexe F.XII - F.XI qui agirait sur le mode de "Feed-back" (RATNOFF 1961) et pour d'autres (HAANEN 1967) c'est le facteur XI activé ou détérioré qui reste fixé au F.XII et masque ainsi les sites actifs de ce dernier et limite l'activation d'autres molécules de F.XI.

Mais d'après la théorie de la cascade enzymatique de Mc FARLANE, le produit régulateur se trouve en bout de chaîne ; c'est la thrombine en l'occurrence qui agirait par "Feed back" sur le produit de départ : le F.XII.

II - REACTION DU F.XI avec LE F.IX

La fonction du F.XIa est d'activer le F.IX, d'après SOULIER 1958, BIGGS 1958, EGLI 1959, YIN DUCKERT 1961, SCHIFFMAN 1964, NOSSEL 1964 et RATNOFF 1966.

L'action du F.XIa sur le F.IX nécessite la présence de Ca^{++} (BERGSAGEL 1955, NOSSEL 1964, RATNOFF 1962, BACHMAN 1958). D'autres cations divalents sont aussi actifs : $\text{Ca}^{2+} > \text{Sr}^{2+} > \text{Cu}^{2+} > \text{Zn}^{2+}$ (KINGDON 1965). Le Baryum, le manganèse et le magnésium ont une action très faible. Le cobalt n'a aucune action.

C'est par un mécanisme enzymatique que le F.XIa agit sur le F.IX en clivant la chaîne unique de la molécule de F.IX (dont l'acide aminé terminal est la tyrosine) en deux chaînes : l'une légère avec sa tyrosine terminale et l'autre lourde, dont la séquence terminale est Val- Gly- Gly (KATO 1974). La réaction enzymatique dépend de la température et du pH (CATTAN 1964), elle est maximum à pH 8 (KAGEN 1963), elle est augmentée par une préparation riche en phosphatases alcalines (IATRIDIS 1966). L'activation du F.IX est inhibée par l'héparine même à petite dose (0,025 u/ml), RATNOFF 1962, NIEWIAROWSKI 1963, KINGDON 1964.

III - REACTIONS DU F.XI avec LES PLAQUETTES

A - L'activité coagulante des plaquettes a été classiquement confondue avec le facteur 3, mais des travaux récents ont démontré que les plaquettes intervenaient dans la coagulation par des mécanismes distincts du F.3 plaquettaire et qui fait appel entre autres au F.XI situé au niveau de la surface plaquettaire (OLLENDORF 1961, GORMSEN 1962, IATRIDIS 1964, HOROWITZ 1965, NIEWIAROWSKI 1966).

Comme surface de contact, par leur action catalytique sur l'activation du F.XI (SURGENOR 1961, LUNDBLAD 1964, MILSTONE 1964, SCHIFFMAN 1966, MARCUS 1967), pour leur affinité vis-à-vis du F.XI (FERGUSON 1965, FUJIMOTO 1965, HOROWITZ 1965, WALSH 1972) et en protégeant les facteurs

activés de leur inhibiteur naturel (WALSH, BIGGS 1972), les plaquettes jouent un rôle considérable dans la coagulation intrinsèque. Tout se passe au niveau de la membrane plaquettaire et la présence ou l'absence de PTA ne modifie pas la morphologie des plaquettes (SETNA, ROSENTHAL, 1958).

L'affinité des plaquettes pour le F.XI a été bien étudiée par HOROWITZ et WALSH par la méthode de lavages successifs des plaquettes et dosage du F.XI après chaque lavage. Après le 5e lavage, la moitié du F.XI disparaît et le tiers persiste après 10 lavages, ce qui n'est pas le cas du F.XII qui, lui, est entraîné au 2e lavage.

Cette affinité est encore plus nette lors de l'incubation de plaquettes de déficit en F.XI avec du plasma normal déplaqueté où plus de 30 % du F.XI du plasma est retrouvé sur les plaquettes.

En ce qui concerne le mécanisme d'intervention des plaquettes dans la coagulation intrinsèque, WALSH en 1972 a démontré l'existence de deux voies différentes :

1°) La première fait intervenir le "CPFA" (activité formée par le produit de contact) qui n'est pas un facteur plaquettaire mais plutôt une propriété métabolique ou physico-chimique de la membrane plaquettaire et qui nécessite la présence des F.XII, F.XI et de l'ADP. Les plaquettes jouent le rôle de surface étrangère, adsorbent le F.XII et l'activent en F.XIIa qui, lui, en retour transformerait le F.XI en F.XIa. L'ADP intervient dans la première phase en augmentant les charges négatives de la surface plaquettaire (HAMPTON MITCHELL 1966) ce qui augmente ses propriétés activatrices (HUBBARD, LUCAS 1960), et ainsi l'activation du F.XII.

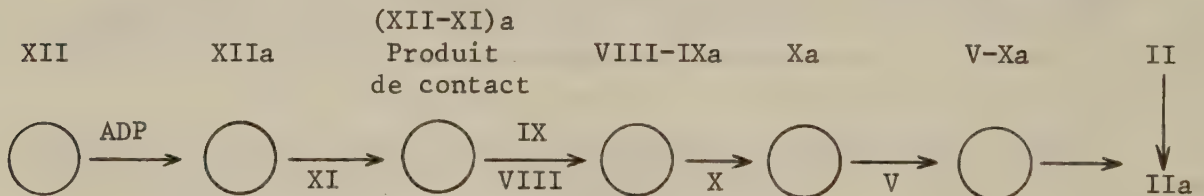
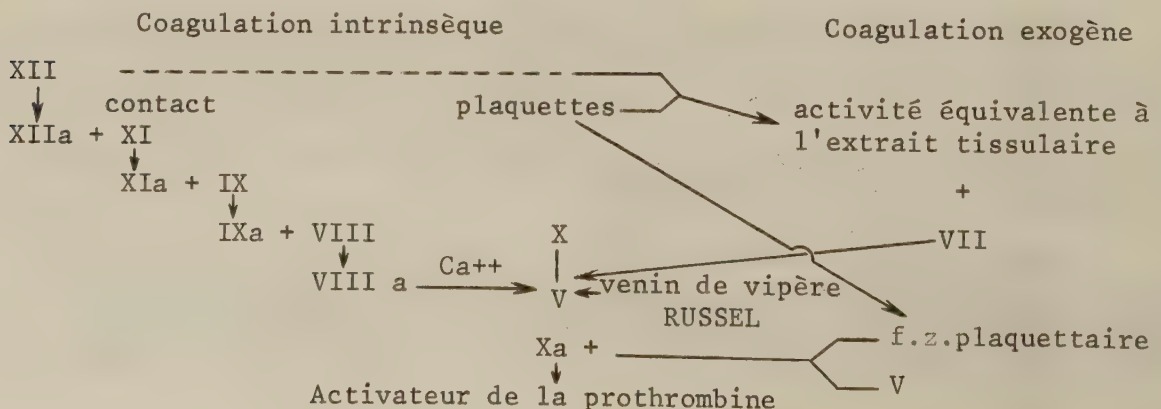


Schéma résumant l'intervention des plaquettes par l'intermédiaire du "CPFA" (WALSH 1972).

Il faut rappeler que BIGGS, DENSON, RIESENBERG et Mc INTYRE en 1968 avaient proposé un autre schéma où n'intervenaient que les plaquettes et le F.XII adsorbé sur la surface plaquettaire et dont l'interaction aboutissait à la formation d'une activité équivalente à l'extrait tissulaire qui transforme le F.X en F.Xa en présence du F.VII.



2°) La deuxième voie fait intervenir le "CIICA" (activité coagulante intrinsèque induite par le collagène) et ne nécessite pas la présence de F.XII mais seulement le F.XI, le collagène et les plaquettes (ce qui expliquerait l'absence de signes cliniques dans le déficit en F. Hageman qui est court-circuité).

SCHIFFMAN et RAPAPORT en 1973 avaient noté l'activation du F.XI par le collagène et MASON&READ en 1975 ont démontré que le collagène n'activait pas la coagulation intrinsèque en l'absence de plaquettes. Ce deuxième mécanisme, qui dépend de la présence du F.XI sur la membrane plaquettaire, a été confirmé par WALSH en 1975 par l'étude du syndrome des plaquettes géantes (dystrophie thrombocytaire hémorragique) décrit par BERNARD et SOULIER en 1948 et caractérisé par un temps de saignement prolongé, un défaut de consommation de la prothrombine et des plaquettes ne raccourcissent plus le temps de coagulation d'un sang témoin en présence de collagène (absence de l'activité CIICA) et en plus ne retiennent plus le F.XI au niveau de leur surface puisque celui-ci bien qu'étant à un taux normal est fixé en très faible quantité et ne résiste pas au lavage plaquettaire comme normalement. L'anomalie de la consommation de la prothrombine est due à cette perte de fixation du F.XI sur la membrane plaquettaire (les sites spécifiques de fixation sont sous la dépendance de l'acide sialique qui est très diminué dans ce syndrome (MADOFF 1964, SPAET 1964, GROTUM 1969, PEPPER 1969)).

	Activités coagulantes des plaquettes	
Caractéristiques	CPFA	CIICA
Stimulus primaire	ADP	Collagène
Facteur de coagulation impliqué	F.XII et F.XI	F.XI
Agrégation plaquettaire nécessaire au développement de ces activités	Non	Non
Remplacement des plaquettes par le F.3 plaquettaire	Activité nulle	Activité nulle
Libération du F3 plaquettaire lors du développement de ces activités	Nulle	Minime
Syndrome des plaquettes géantes	Augmenté	Nulle

Comparaison des deux activités coagulantes des plaquettes dans le déclenchement de la coagulation intrinsèque (WALSH, 1975).

B - F.XI et métamorphose visqueuse des plaquettes

SHARP en 1958 a constaté que la métamorphose visqueuse est absente chez les malades atteints de maladie de Rosenthal.

E - RÔLE DU F.XI DANS LA THROMBOSE

En dehors du rôle principal joué dans la coagulation sanguine, le PTA semble agir dans les mécanismes de formation des thromboses.

Plusieurs expériences tendent à le prouver :

WESSLER en 1955 a montré que l'injection de sérum chez le chien induit la thrombose dans les zones de stase vasculaire. Cette activité STA (activité sérique accélératrice de la thrombose) dépend de la présence des F.IX, XI et XII.

DIDISHEIM 1962, HENDERSON 1962, THOMAS 1963, avec l'injection, aux lapins, de célite (qui est connue pour son action activatrice sur le F.XI), de plasma humain activé par la célite ou de F.XIa élué à partir de la célite, observent in vitro un état d'hypercoagulabilité attesté par le raccourcissement de la différence du temps de coagulation en tubes siliconés et in vivo la formation de thromboses.

IATRIDIS : l'injection du "SF" (facteur de surface qui résulte de la réaction du F.XII avec le F.XI) aux chiens augmente la coagulabilité du sang circulant et induit des thromboses dans les zones de stase vasculaire.

Et il ressort des études faites par CONNOR 1963, HOACK 1964, BOTTI 1963 et MIBASHEIM 1963, que l'injection d'acides gras à concentration suffisante provoque la formation de thromboses massives et même la mort chez le chien sans avoir recours à la stase vasculaire.

EGEBERG en 1966 a noté l'augmentation du taux de F.XIa après ingestion de margarine animale et a conclu à un effet thrombogène du F.XIa circulant maintenu pendant un temps prolongé à haute concentration. Quant au mécanisme d'activation du F.XI par les acides gras, il semblerait qu'il se fasse directement et ne nécessite pas la présence de F.XII (ce qui serait en faveur d'une autre voie de la coagulation intrinsèque indépendante du F.XII (BOTTI, RATNOFF, 1963)).

F - RÔLE DU F.XI DANS L'INFLAMMATION

Le PTA ne joue aucun rôle dans le processus inflammatoire contrairement au F.XII. Ainsi KELLERMEYER et BRICKENRIDGE en étudiant le liquide synovial normal ainsi que chez les gouteux, retrouvent une quantité de PTA inférieure à 1 % sous forme inactive.

G - INHIBITION ET INHIBITEURS DU F.XI

L'existence d'un inhibiteur du F.XI démontrée par MARGOLIS en 1957 et WAALER en 1959 dans le plasma et le sérum normaux, a été confirmée par RATNOFF en 1961, SOULIER en 1962 et IATRIDIS en 1964.

La purification de cet inhibiteur a été réalisée par NOSSEL et NIEMETZ en 1967, AMIR et RATNOFF en 1972.

FORBES et PENSKEY, en 1970, ont démontré les propriétés anti-XI de l'inactivateur sérique C₁, agent inhibiteur du système du complément, de la fibrinolyse enzymatique et du système kinine-kallikréine. Cet inactivateur est totalement absent chez les malades atteints d'œdème angioneurotique héréditaire (DONALDSON 1963) et a tendance à baisser en fin de grossesse (taux < 5,24 unités/ml : DONALDSON 1966, AMIR 1972). Cet inhibiteur détruit tout le F.XIa en 20 mn à la concentration de 32 unités/ml, il a aussi une action anti XIIa.

D'autres substances, comme l'anti-thrombine III, ont été identifiées comme inhibant le F.XI (DAMUS 1973, HECK, KAPLAN 1974).

RESUME DES PROPRIETES DE L'INHIBITEUR ANTI PTAA DE MARGOLIS

Préparation	1) NOSSEL - MIEMETZ 1967 Chromatographie sur cellulose DEAE puis électrophorèse sur bloc d'amidon de plasma adsorbé sur $Al(OH)_3$ et précipité avec acétate de Zn. 2) AMIR - RATNOFF 1972 Neutralisation de l'inactivateur $C\bar{I}$ par addition d'un excès d'estérase C_1. Le plasma est ensuite passé sur colonne de Séphadex et la fraction inhibitrice recueillie est précipitée par sulfate d'ammonium à 70 % de saturation. Le surnageant qui contient l'anti PTAA est purifié par passage sur colonne de Séphadex G 150.
P.M.	70.000 (NIEMETZ, NOSSEL 1967 : ultracentrifugation par gradient de sucrose) AMIR, RATNOFF 1972.
C.S.	Entre 3_s et 4_s ($3,69_s$) en moyenne
Stabilité à la chaleur	1) NOSSEL, NIEMETZ Disparition rapide à $56^\circ 30'$ Disparition totale à 60° 2) AMIR, RATNOFF Stable plus d'un mois entre 0 et $4^\circ C$ Disparition rapide à 40° Disparition totale à 63°
Stabilité au pH	Stabilité maximum entre les pH 5 et 9 pendant 5 heures.
Mobilité électrophorétique	Gammaglobuline
Dialyse	Non dialysable
Adsorption	Non adsorbé par $Al(OH)_3$, $BaSO_4$, $Ca_3(PO_4)_2$, célite Kaolin ni carboxyméthylcellulose
Précipitation par sulfate d'ammonium	précipitation maximale - entre 25-45 % de saturation MARGOLIS - entre 55-65 % de saturation NOSSEL - entre 50-70 % de saturation AMIR
Après précipitation des Euglobulines	L'inhibiteur est retrouvé en grande quantité dans le surnageant.
Conservation	Stabilité à la conservation à $- 20^\circ C$

Présence	L'inhibiteur est retrouvé dans le sérum et le plasma déficitaire en F.XII, F.XI, F.VIII, F.IX. L'inhibiteur est retrouvé à des concentrations normales dans le plasma de malades atteints de O.A.N.H. et dans le sérum de malades atteints de déficits en antithrombine II et III et en anticonvertine. L'inhibiteur n'existe dans aucune fraction de COHN pour NOSSEL mais RATNOFF le retrouve dans les fractions IV₁ et IV₄.
Taux normal	60 à 135 u/ml de plasma (moyenne : 100 u/ml) AMIR, RATNOFF, FORBES 1972 : 123,2 u/ml ± 56,4
Rôle de la grossesse	AMIR 1972 Baisse du taux de l'anti PTA à des valeurs inférieures à 40 u/ml sans relation avec l'âge de la grossesse. Cette baisse serait due à la diminution de la synthèse ou à l'augmentation du catabolisme de l'inhibiteur.
Rôle des contraceptifs	Aucune variation significative du taux de l'inhibiteur (AMIR 1972).
Rôle des transfusions de plasma	Si le taux du F.XI s'élève, les valeurs de l'inhibiteur ne changent pas, mais IATRIDIS en 1965 constate que l'anti PTAA augmente chez le chien après injection de PTAA d'origine canine mais l'injection de PTAA humain ou de lapin ne produit aucune variation.
Action nulle sur	La trypsine, la plasmine, la thrombine, le F.XIIa, le F.VIIIa, le F. Stuart activé, la kallikréine plasmatique. AMIR, RATNOFF 1972.
Inhibition positive sur :	Un mélange de F.VII et X activés (NOSSEL, NIEMETZ 1967, AMIR, RATNOFF 1972).
Mécanisme d'action de l'inhibiteur	C'est un mécanisme enzymatique. L'inhibiteur n'est ni consommé ni neutralisé lors de sa réaction avec le F.XIa (NOSSEL 1967, RATNOFF 1972).
Les inhibiteurs de l'anti PTAA	Le L.B.T.I. (AMIR, RATNOFF 1972) Le Zymofren (HECK, KAPLAN 1974)
Substances n'agissant pas sur l'inhibiteur	L'héparine n'a aucune action sur l'anti PTAA (EGEBERG 1965) de même que le LBTI, le DFP, le chlorure de mercure, le peroxyde d'hydrogène et l'EDTA (RATNOFF, DAVIE 1961).

— CHAPITRE II —

TECHNIQUES DE DOSAGE DU F.XI

A - TECHNIQUES PEU UTILISEES

I - TECHNIQUE DE ROSENTHAL (1954)

C'est l'étude de l'effet correcteur sur le T.C., la C.P. et le Temps de Howell, de 0,1 ml de sang malade à tester sur 1 ml de sang déficitaire connu en F.XI et les résultats sont comparés à ceux obtenus avec un sang normal.

II - TECHNIQUE DE SOULIER (1953-1959)

qui étend la méthode de dosage des F.VIII et IX à celle du F.XI par la mesure du Temps de Howell d'un mélange de :

- 0,1 ml de plasma déplaquetté provenant d'un sujet déficitaire en PTA,
- 0,1 ml de plasma malade à tester dilué au 1/20,
- 0,1 ml de céphaline au 1/3000,
- 0,1 ml de CaCl_2 M 40.

et les résultats sont comparés à ceux obtenus avec du plasma normal.

III - TECHNIQUE DE GALLICK (1960)

C'est l'établissement de courbes standards de TGT utilisant des réactifs purifiés (AHG, PTC, Céphaline et FV à concentration fixe) et des dilutions variables de PTA purifié (de 1 à 1/16). Pour chaque taux de PTA correspond une courbe de TGT.

La lecture des résultats se fait par comparaison de la courbe TGT malade aux courbes standards.

B - TECHNIQUES LES PLUS UTILISEES

I - TECHNIQUE DE RAPAPORT (1961)

Elle comprend la mesure du T.C.K. d'un mélange de plasmas provenant de malades déficitaires connus en F.XI, et de plasma malade à tester qui est la seule source de F.XI.

1°) Méthode

- le prélèvement s'effectue dans du matériel hydrofuge :
9 ml de sang veineux,
1 ml d'anticoagulant (2/5 d'acide citrique 0,1 M + 3/5 de citrate de Na 0,1 M).
On centrifuge le mélange deux fois à 10.000 tours/minute, pendant 10 minutes (SORVALL-SSI), la deuxième fois c'est pour débarrasser les plaquettes restantes.
Le plasma est conservé à + 4° C pour être utilisé le jour même, sinon il faut le stocker à - 20°C.
- le plasma substrat provient de malades connus atteints de déficit en F.XI.
- le plasma standard de référence est préparé à partir d'un témoin normal.
- la dilution se fait avec 1 volume de citrate de soude 0,1 M pour 6 ml de solution de chlorure de sodium (0,9 g %).

Dans un tube de verre, au bain-marie, on introduit dans l'ordre :

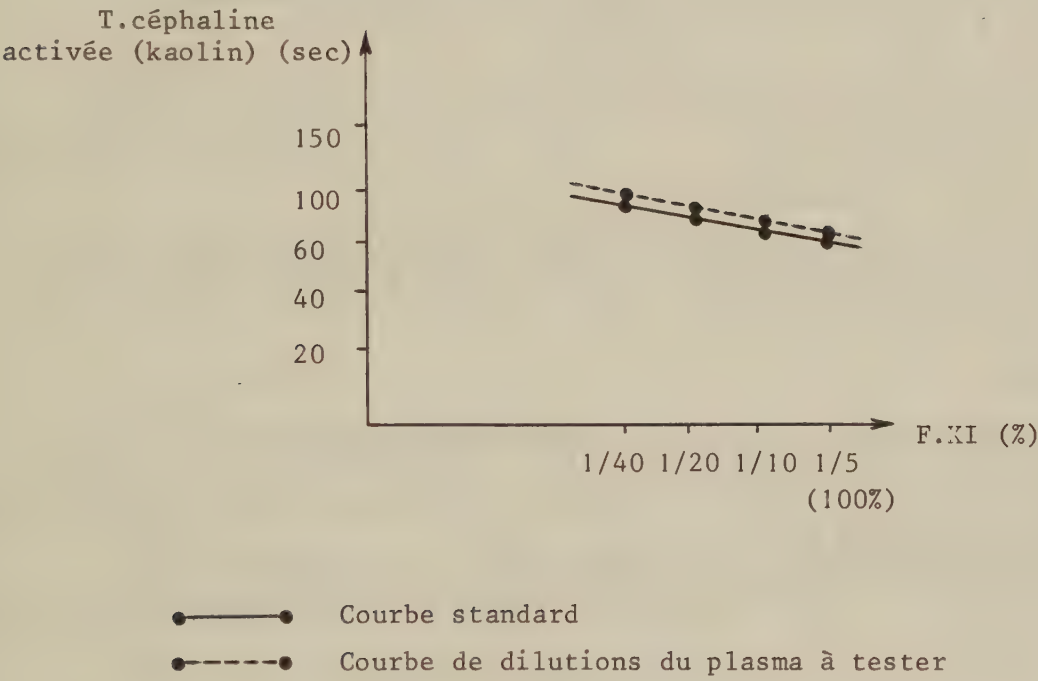
- 0,1 ml de céphaline (1/70) kaolin (20 mg/ml),
- 0,1 ml de plasma substrat,
- 0,1 ml d'une dilution au 1/5 ou au 1/10 du plasma malade à tester.

On laisse incuber 3 à 4' puis on rajoute 0,1 ml de CaCl_2 35 mM.

2°) Résultats

Sur du papier Log-Log on établit une courbe linéaire standard de référence avec 4 dilutions du plasma témoin (1/5, 1/10, 1/20 et 1/40), pour chaque dilution correspond un T.C.K.

La dilution au 1/5 est arbitrairement choisie correspondant à 100 % de F.XI et le T.C.K. du plasma malade est directement converti en pourcentage de F.XI sur la courbe de référence. La ΔS est de ± 12 %.



11 - TECHNIQUE DE HOROWITZ (1963)

Elle utilise comme plasma substrat un plasma artificiellement débarrassé de son F.XI et mesure le temps de céphaline du mélange des plasma substrat et plasma malade.

1°) Méthode

Les prélèvements sont effectués dans du matériel hydrofuge, les premiers 5 ml ne sont pas prélevés pour éviter toute contamination par la thromboplastine tissulaire.

Comme anticoagulant on utilise 1 ml de citrate de Na à 3,8 %.

- le tampon Imidazole pH 7,3 est utilisé pour la dilution,
- Céphaline (Méthode de BELL et ALTON),
- Célite.

Le plasma pauvre en plaquettes est centrifugé à 39000 g pendant 30 minutes et agité avec 15 mg/ml de célite pendant 5 minutes.

La poudre de célite est éliminée par centrifugation à 39000 g pendant 30 minutes.

Le plasma surnageant est ajusté à pH 7,0 avec NaOH ou HCP 0,1 N et incubé 6 heures à 37°C avec de fréquentes agitations. Le Temps de Céphaline de la préparation passe de 80" à plus de 150".

Dans un tube de verre au bain-marie, on introduit dans l'ordre :

- 0,1 ml d'une dilution au 1/4 ou 1/9 du plasma malade à tester ou du plasma témoin,
- 0,1 ml de céphaline célite,
- 0,1 ml de plasma débarrassé de son PTA.

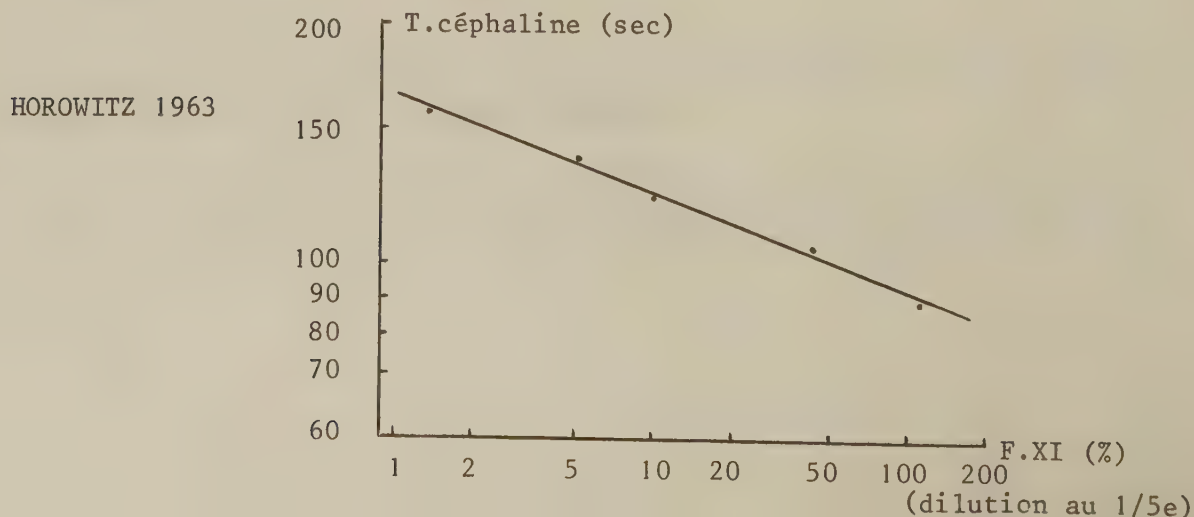
On laisse incuber 6 minutes à 37°C ; après recalcification avec 0,1 ml CaCl_2 0,025 M, nouvelle incubation pendant 1 minute au bain-marie et mesure du Temps de Céphaline.

2°) Résultats

On établit d'abord une courbe standard de référence avec un pool de plasma provenant de cinq individus sains.

Ici aussi, la dilution au 1/5 est arbitrairement choisie comme correspondant à 100 % de F.XI.

Les temps de céphaline du plasma malade sont portés sur une 2e courbe parallèle à la courbe standard et convertis directement en pourcentage de F.XI.



III - TECHNIQUE DE LEIBA (1965) : Technique de Horowitz modifiée

Il remplace la céphaline par l'inositine. Le plasma substrat est toujours un plasma artificiellement débarrassé de son PTA et on mesure le TCK du mélange d'un plasma substrat et du plasma malade.

1°) Méthode

On introduit dans un tube de verre et dans l'ordre :

- 0,1 ml de plasma substrat,
- 0,1 ml de plasma normal ou malade dilué au 1/5, 1/20, 1/10 avec une solution tampon de Véronal 0,15 M,
- 0,1 ml d'Inosidine 0,2 mg/ml,
- kaolin 5 mg/ml,
- pH 7,4.

On laisse incuber 10 minutes et on recalcifie avec 0,1 ml de CaCl_2 0,025 M.

2°) Résultats

Ils sont directement lus en pourcentage de F.XI sur la courbe standard (même courbe que dans la technique de HOROWITZ).

IV - PREMIERE TECHNIQUE DE NÖSSEL (1966)

Il mesure la capacité du plasma malade à raccourcir le temps de céphaline - célite d'un plasma de malade porteur du déficit en F.XI. C'est une technique rapide mais la source de plasma substrat reste limitée.

1°) Méthode

Le prélèvement de sang s'effectue dans des tubes en plastique contenant comme anticoagulant 0,1 ml de citrate trisodique à 4 % pour 9 ml de sang.

Centrifugation à 2000g pendant 20' à 4°C. Le plasma surnageant est recueilli dans des tubes en plastique et testé soit immédiatement, soit après conservation à - 40°C.

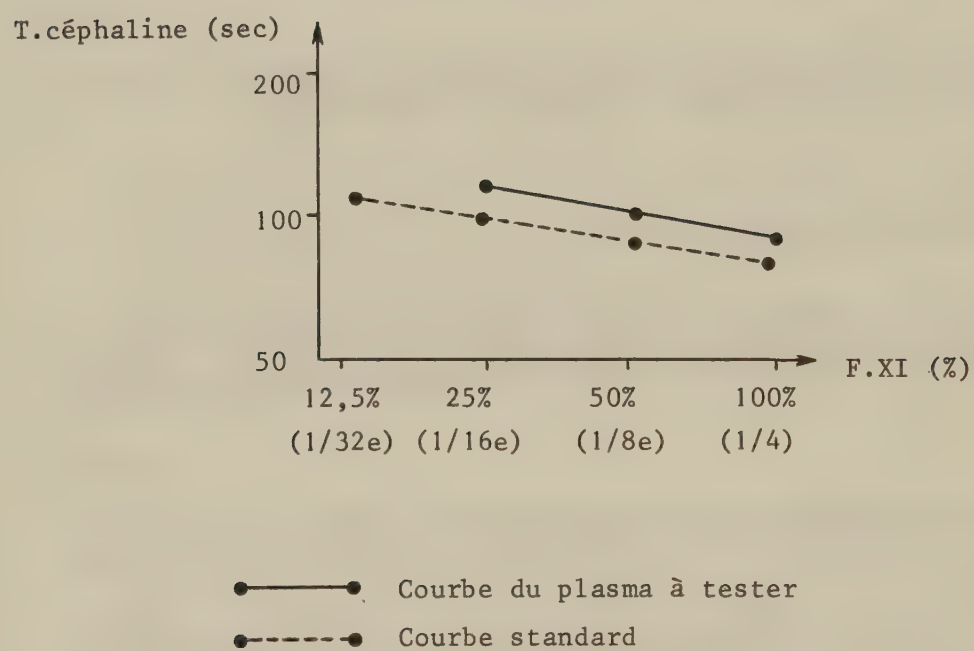
On introduit dans des tubes en verre :

- 0,1 ml de plasma substrat (malade connu porteur de déficit en F.XI),
- 0,1 ml d'une dilution au 1/4, 1/8, 1/16 et 1/32, de plasma malade citraté ou de plasma témoin,
- 0,1 ml de céphaline célite (20 mg/ml).

On laisse incuber à 37°C pendant 1' et on recalcifie avec 0,1 ml de Ca 0,050 M.

2°) Résultats

On établit une courbe standard sur du papier Log-Log en utilisant du plasma provenant de 10 sujets normaux. Pour ce faire, le temps de céphaline célite est mesuré sur 4 échantillons à 4 dilutions différentes (on ne mesure le temps de céphaline du plasma malade que sur 3 dilutions). La dilution à 1/4 est arbitrairement choisie comme correspondant à 100 % de F.XI. La ΔS est de 12 %.



V - DEUXIEME TECHNIQUE DE NOSSEL (1966)

qui mesure la capacité d'un éluat de célite, préparé à partir de plasma malade, d'accélérer le temps de céphaline d'un plasma normal intact (plasma témoin prélevé dans du matériel hydrofugé).

Cette technique demande une longue préparation (1 h 30).

1°) Méthode

On introduit dans des tubes en verre :

- 0,1 ml de plasma témoin intact,
- 0,1 ml de céphaline.

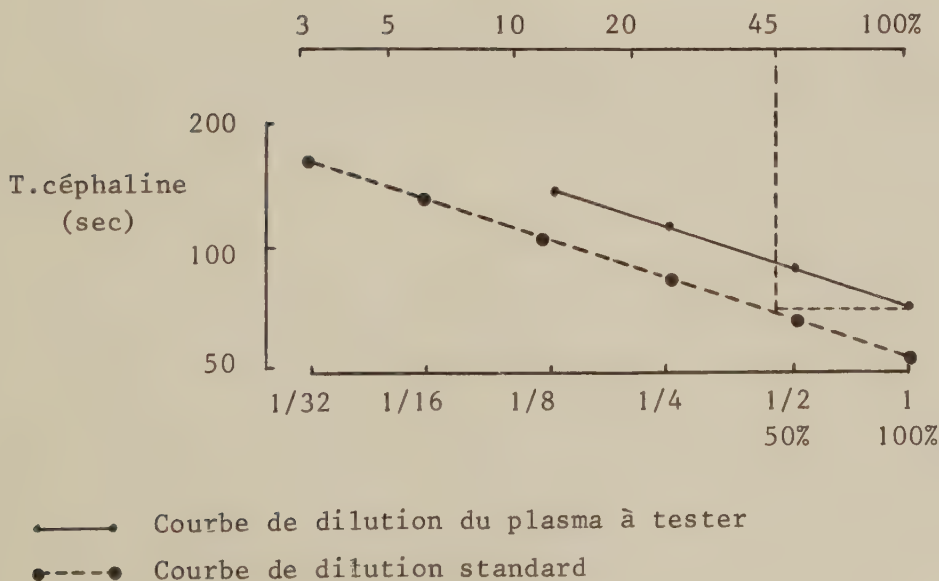
Le mélange est incubé 30" à 37°C puis on rajoute 0,1 ml d'une dilution (1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16 et 1/32) de l'éluat de célite dans du sérum physiologique et 0,1 ml de CaCl_2 0,025 M, on déclenche alors le chronomètre et on suit l'apparition du caillot.

On utilise 6 dilutions pour le plasma témoin et 3 dilutions (1, 1/2 et 1/4) pour le plasma à tester.

2°) Résultats

Les résultats sont exprimés sur du papier Log-Log. On obtient 2 courbes parallèles et l'activité de l'éluat du plasma malade est calculée en pourcentage de F.XI sur la courbe standard.

La ΔS est de $\pm 10 \%$.



Dans cet exemple, le plasma à tester avait un taux de F.XI à 45%.

— CHAPITRE III —

Nous présentons dans ce chapitre, résumés les 305 cas de la littérature.

Nous n'avons pas pu retrouver les articles de :

- KOSAKI et Coll. : 1 cas,
- NICOLA et Aoll. : 1 cas,
- HERMANISKY et Coll. : 1 cas,
- STEGELSKE et Coll. : 1 cas,
- YREEKEN et Coll. : 2 cas,
- WURZELL et Coll. : 5 cas,
- SCHULMANN : 11 cas,
- DE VREES : 1 cas,
- SCHMULTZER : 1 cas.

Les cas de CONRAD seront exposés en dernier. C'est une étude d'ensemble de 65 malades qui ne sont pas détaillés cas par cas.

Le T.C., la C.P. et le T. Howell sont corrigés par du plasma N., du plasma d'hémophile A et d'hémophile B. Les troubles de la coagulation ne sont pas corrigés avec du sang ni du cas 1 ni du cas 2.

4 - H. 47 ans frère du 1

Pas d'histoire hémorragique.

Ex. normaux : T.C. 7' - t. Quick - plaquettes - fibrinogène.

Ex. perturbés : T. Howell - C.P. 18".

5 - F. 52 ans soeur du 1

Hémorragies après extractions dentaires et après amygdalectomie.

Ex. normaux : T.C. 9' - T.C. en présence d'héparine 36' - t. Quick -

Ex. perturbés : C.P. 18".

6 - F. 53 ans, mère des cas 2 et 3 et soeur du 1

Pas d'hémorragies postopératoires (extractions dentaires, amygdalectomie, et hystérectomie).

Ex. normaux : T.C. - T.C. en présence d'héparine et t. Quick.

Ex. perturbés : C.P. 18" - t. Howell 7'.

Il n'y a pas de corrections mutuelles entre les sujets 4, 5 et 6. Par contre, ils sont tous corrigés avec du plasma N., du plasma d'hémophile A, et d'hémophile B.

Etude familiale

Les 6 cas concernent des membres d'une même famille, comportant 27 membres sur 3 générations, 25 ont été examinés, seuls les 6 décrits avaient un trouble de la coagulation qui a permis à ROSENTHAL de définir cette nouvelle diathèse. Aucun taux n'a été pratiqué à l'époque.

Etant donné que les cas 1, 4, 5 et 6 étaient des frères et soeurs appartenant à une fratrie de 4 où ils étaient tous atteints, ROSENTHAL avait pensé à un caractère dominant non lié au sexe, mais on peut aussi penser qu'il s'agissait d'un caractère récessif non lié au sexe avec 2 sortes de sujets homozygotes, correspondant vraisemblablement au cas 1 et peut-être au cas 5, et des hétérozygotes correspondant plutôt aux cas 4 et au cas 6. Cependant, il reste à expliquer l'importance des hémorragies dans les cas 2 et 3, dont la mère n'avait apparemment pas saigné. Tout n'est pas clair dans cet arbre généalogique, il n'y a pas de mariage consanguin susceptible d'expliquer l'apparition de malades homozygotes.

— OBSERVATIONS N° 7 à 10 —

FRICK et Coll.

— J. Lab. Clin. Med., 1954, vol. 43, n° 6, p. 860.

4 cas dans la même famille.

7 - F.

Accidents hémorragiques sévères après interventions chirurgicales et lors des accouchements.

8 - 9 - 10 (3 garçons), fils du cas n° 7

Deux d'entre eux présentaient des hémorragies après des traumatismes minimes. Le 3ème présentait des ecchymoses au moindre choc.

	Mère	1er garçon	2e garçon	3e garçon
T.C.	22'	24'	20'	20'
C.P.	14"4	15"	15"	15"

Le T.C. et la C.P. des 4 patients sont corrigés par du sang d'hémophile A et d'hémophile B, par du sérum N. et du plasma N. sulfaté.

Etude familiale

L'atteinte de la mère et de ses 3 fils pourrait faire penser à un caractère dominant atteignant tous les membres de la fratrie, mais on peut penser à un caractère récessif de mère étant peut-être hétérozygote, et des fils homozygotes. Aucun dosage n'a été fait et ne peut venir étayer cette hypothèse.

— OBSERVATION N° 11 —

SCARDIGLI et Coll.

Boll. soc. It. Emat., 1954, vol. 2, fasc. 3, p. 207.

11 - H. 17 ans

Hémorragie et hématomes au moindre traumatisme.
Hémarthrose de la cheville droite et des genoux.

Ex. normaux : T.S., plaquettes, t. Quick, F.VII, Tx proth.

Ex. perturbés : T.C. 40', t. Howell 6', C.P. 100 % après 1 h.
50 % après 12 h.

Le T.C. du sujet (40') est corrigé par du sang d'hémophile A (62' : 2')
par du sérum normal, du plasma N. sulfaté, et du plasma d'hémophile B.

Le T. de Howell (6') est ramené à 2' 20" par du plasma d'hémophile A
(supérieur à 10').

La C.P. (50 %) est corrigée par du plasma d'hémophile A (60 %) : 8 %.

Etude familiale

Le sujet appartient à une fratrie où il est précédé de deux soeurs et de deux frères sains. Mais il a un oncle et un cousin germain du côté maternel qui ont saigné. Le cousin est d'ailleurs décédé d'hémorragie. L'oncle a pu être examiné : il était considéré comme hémophile en raison d'un T.C. variant de 29' à 45' ; son T. Howell (9' 35") était bien corrigé par du plasma N. ; à un nouvel examen, on lui trouve un T.C. à 17' qui est bien corrigé par du plasma N. : 3' 25", par le plasma du neveu et par un plasma filtré à 50 % d'amiante. Il est en grande partie corrigé par un plasma sulfaté et un plasma chauffé à 56°C.

Par contre, il n'est pas corrigé par un plasma d'hémophile A ni par du sérum pur. De même, pour la C.P.

La mère du jeune homme ne saigne pas mais pouvait être considérée comme une conductrice, son T.C. était N., son T. Howell légèrement allongé était corrigé à la fois par un plasma N., un plasma sulfaté et un sérum N. mais non corrigé par le plasma de son fils et par du plasma d'hémophile A.

L'auteur arrive à la conclusion que la mère du jeune homme aurait un petit déficit en P.T.A. alors que l'oncle serait un hémophile A et se pose l'existence d'une histoire familiale complexe associant l'hémophilie A chez certains et le déficit en P.T.A. chez d'autres.

— OBSERVATION N° 12 —

TIGANO et Coll.

- Haemat. Arch., 1955, 44.6.545.

12 - H. 16 ans

Hospitalisé pour bilan de diathèse hémorragique.

- Epistaxis à 4 ans.
- Ecchymoses au choc.
- Chute de bicyclette à 5 ans : hématome et hémarthrose du genou D.

Ex. normaux : t. Quick, tx proth., plaquettes, T.S., lacet, F.V, F.VII, F.VIII, F.IX.

Ex. perturbés : T.C. 40' à 46', T. Howell 5' 50", 6' 40",
C.P. 23" à la 3ème heure et 38" à la 24ème heure,
T.E.G.r = 43 mm . k = 19 mm . ma = 48 mm.

Le T. Howell est corrigé par :

- du plasma normal : 1' 45"

- du plasma N. sulfaté : 2' 25"
- du sérum N. : 1' 50"
- du sérum N. sulfaté : 2' 27"
- du plasma d'hémophile A : 2' 10"

de même que la C.P. est corrigée par du plasma N., du sérum N., du plasma N. sulfaté, du plasma d'hémophile A.

Etude familiale

Un oncle du côté maternel est décédé à 27 ans d'une hémorragie importante.

- OBSERVATION N° 13 -

BASSI et Coll.

- Acta. Paed. Lat., 1955, vol. 8, n° 5, p. 473.

13 - H. 4 ans

Hémorragie importante après rupture traumatique du frein de la lèvre supérieure et qui n'a été arrêtée que par des transfusions de sang.

Hémarthrose post-traumatique du genou, hématomes cutanés et ecchymoses aux moindres traumatismes.

Ex. normaux : T.S., R.C., plaquettes, lacet, fibrinogène, Tx proth., F.VII, absence d'anti-coagulant circulant.

Ex. perturbés : T.C. 21' 30", T. Howell 7' 34", C.P. 38 % après 1 heure.

Le T. Howell et la C.P. sont corrigés par du plasma N., du plasma sulfaté, du sérum N., du plasma d'hémophile A.

Etude familiale

Pas de consanguinité, pas d'histoire hémorragique clinique, pas d'étude biologique.

- OBSERVATIONS N° 14 et 15 -

OEHME et Coll.

- Klin. Wochens, 1955, 33, 35, 841.

2 malades dans la même famille.

14 - H. 3 ans

Hémarthroses et ecchymoses.

T.C. : 1 h 56', C.P. : 50 %.

Le T.G.T. global, perturbé, est corrigé par du plasma sulfaté, du sérum N. et du sérum sulfaté.

Les T.G.T. sérique et plasmatique sont normaux.

Le sang d'hémophile A corrige le T.C. et la C.P.

15 - H. 6 mois, frère du 14

A présenté un hématome de la joue gauche.

T.C. : 19')
C.P. : 50 %) tous deux corrigés par du sang d'hémophile A.

Le T.G.T. global, perturbé, est corrigé par du plasma sulfaté, du sérum N. et du sérum sulfaté.

Les T.G.T. sérique et plasmatique sont normaux.

Etude familiale

Pas d'histoire hémorragique, pas d'étude biologique.

- OBSERVATIONS N° 16 à 18 -

3 cas, 2 familles

RAMOT et Coll.

- A.M.A. Arch. Int. Med., 1955, 95, 705.

1ère famille

16 - F. 49 ans

Vue pour un bilan pré-opératoire (biopsie d'un nodule mammaire).

Antécédents hémorragiques certains : un accouchement et des extractions dentaires se sont compliqués d'hémorragies.

Tandis qu'une fausse-couche à 38 ans a provoqué des hémorragies vaginales durant 9 mois, et une amygdalectomie à 40 ans a été suivie de saignements anormalement importants.

T.C. : 23' et 31'.

C.P. : 11"4 (N : sup. 20").

Le T.G.T. global est perturbé, tandis que les tests partiels étaient normaux de même que le T. Quick.

Le T.C. et la C.P. sont corrigés par du plasma sulfaté, du plasma d'hémophile A, du sérum vieilli et du sérum d'hémophile B.

Etude familiale

Pas d'histoire hémorragique, pas d'étude biologique.

*2ème famille*17 - F. 48 ans

Vue pour bilan d'hémorragies vaginales.

Antécédents d'hémorragies postopératoires (cholécystectomie, hystérectomie, fistule recto-vaginale et extractions dentaires) et du post-partum.

T.C. : 19' à 45'

C.P. : 11" 5

Le T.G.T. global est perturbé, les tests partiels sont normaux.

T. Quick normal.

Le T.C. et la C.P. sont corrigés par du plasma sulfaté, du plasma d'hémophile A, du sérum vieilli et du sérum d'hémophile B.

18 - H. 54 ans, frère du 17

A présenté des complications hémorragiques après des extractions dentaires, et des mélaenas dues à un ulcère gastrique.

T.C. : 18'

C.P. : 27"

Le T.G.T. global est perturbé, les tests partiels sont normaux.

T. Quick normal.

Le T.C. est corrigé par du plasma sulfaté, du plasma d'hémophile A, du sérum vieilli et du sérum d'hémophile B.

Etude familiale

La mère des cas 17 et 18 et ses deux frères ont tendance à saigner. Pas d'étude biologique.

- OBSERVATION N° 19 -

GOSSELIN

- L'Union Médicale du Canada, 1955, 81, 1.

19 - H. 38 ans

Malade suivi depuis l'âge de 6 mois pour hémarthroses des chevilles avec séquelles fonctionnelles.

A présenté une hémorragie importante après circoncision à l'âge de 7 ans.

T.C. 35', C.P. 13"6, t. Quick normal.

T. Howell 5' 30" est corrigé par :

- du plasma N. sulfaté : 3' 15"
- du sérum N. : 1' 40"
- du plasma d'hémophile A : 2' 30"
- du plasma d'hémophile B (9' 30") : 1' 30"

Le T.G.T. global est perturbé, tandis que les T.G.T. sérique et plasmatique sont normaux.

Etude familiale

Un frère décédé à la suite d'hémorragie. Pas d'étude biologique familiale.

- OBSERVATIONS N° 20 et 21 - CONTI et Coll.

- Rass. Fisiopat. Clin. Terap., 1955, 27, 1, 3.

2 cas dans la même famille.

20 - H. 14 ans

Hospitalisé pour bilan d'une diathèse hémorragique : hémarthroses à 2 ans, hémorragie à la suite de la chute des dents de lait, ecchymoses aux chocs, dès les premiers mois.

Ex. normaux : T.S., fibrinogène, lacet, plaquettes.

Ex. perturbés : T.C. 120', t. Quick 18", C.P. 60 % après 3 heures.

T. Howell 18' corrigé par du plasma N. : 2' 8"
du sérum N. : 2' 20"
du plasma N. sulfaté : 2' 25".

21 - H. 17 ans, cousin du 1

A présenté le même tableau clinique : hémarthrose et chute des dents de lait accompagnée d'hémorragies importantes.

Ex. normaux : T.S., fibrinogène, lacet, plaquettes.

Ex. perturbés : T.C. 48', C.P. 52 %, t. Quick 20".

T. Howell 7' 40" corrigé par du plasma N. : 2' 3"
du sérum N. : 2' 28"
du plasma N. sulfaté 2' 22"

Etude de la famille maternelle

Sur 14 membres répartis sur 2 générations, trois hommes présentent

ou ont présenté un syndrome hémorragique.

- 1 oncle : syndrome hémorragique spontané et post traumatique
hémorragie après extractions dentaires
hémarthrose
- 1 oncle : décédé à l'âge de deux ans d'une hémorragie grave après
section du frein de la lèvre supérieure.
- 1 cousin: décédé d'une hémorragie incontrôlable à la suite d'une plaie
cutanée.

Pas d'étude biologique familiale.

Les mères des cas 20 et 21 sont deux soeurs, elles appartiennent à une fratrie de 8, elles ont 2 soeurs saines et 4 frères dont 2 ont tendance à saigner :

- 1'un a fait un syndrome hémorragique spontané post traumatique et postopératoire ; il a présenté en outre une hémarthrose.

- 1'autre est décédé à l'âge de 2 ans d'une hémorragie grave après section du frein de la lèvre supérieure.

A la génération suivante, un frère du 2 est décédé d'une hémorragie incontrôlable à la suite d'une plaie cutanée.

- OBSERVATION N° 22 -

HENRY et Coll.

- J.A.M.A., 1956, vol. 162, p. 727.

22 - F. 38 ans

Bilan pour métrorragies et règles abondantes.

Dans les antécédents : ecchymoses spontanées et aux moindres traumatismes. Hémorragies sévères du post-partum à 17 ans et trépanation hémorragique de la mastoïde avec transfusion de sang, à l'âge de 28 ans. Hémorragies sévères après une extraction dentaire.

Ex. normaux : T.S., T.C., T.F.H., plaquettes, T. Quick, lacet.

Ex. perturbés : la C.P. 8" (N : 24") est corrigée par :

- du plasma d'hémophile A : 23"
- du plasma d'hémophile B : 20"
- du sérum N. sulfaté : 25"
- du plasma N. sulfaté : 18"
- du sérum N. : 28"
- du plasma N. : 34"

La C.P. n'est pas corrigée par du plasma déficitaire en P.T.A.

Quelques temps plus tard, la malade présente un épisode neurologique avec vertiges, nausées, vomissements et diplopie due à une paralysie bilatérale du VI. Il y avait abolition des R.O.T. des M.I., un signe de

Babinski bilatéral. La P.L. était normale.

Le diagnostic d'hémorragie cérébrale est posé et une transfusion de 400 ml de plasma guérit de façon spectaculaire les troubles présentés.

Pas d'étude familiale.

- OBSERVATION N° 23 -

CAEN J. BERNARD

- Sang, 1956, 27, 249.

1ère observation française.

23 - H. 6 ans

Bilan pour antécédents hémorragiques.

Né au terme de 8 mois après un accouchement normal.

A 22 mois intervention sur un angiome tubéreux du sein G., avec saignement important et transfusions. Le saignement s'est arrêté mais un hématome de la paroi s'est développé. La cicatrice, bourgeonnante, a nécessité une greffe au niveau de laquelle il y eut une hémorragie.

A 4 ans : hématome post-traumatique du crâne, plâtre pour un hématome volumineux de la jambe G.

Le malade a présenté, en plus, une gingivorragie, deux hématomes du plancher de la bouche après morsure de la langue et une hémorragie frontale importante après une chute. Le malade développe facilement des hématomes aux moindres traumatismes. A signaler qu'à 14 mois une cure de hernie inguinale G. s'est bien déroulée.

Ex. : ~~...~~ cuettes, T.S., T. Quick.

Ex. perturbés : T.C. entre 11' et 20'

T. Howell : 4' et 7'30" (N : 1' 45" à 2' 15")

T.T.H. : hypocoagulable à 5 examens sur 6 : 15' à 35' (N : 10')

C.P. : toujours pathologique : 14" à 37" (N : 3')

T.G.T. global perturbé, les tests sérique et plasmatique sont normaux, corrigé par du plasma d'hémophile A et du plasma d'hémophile B. De même que le T. Howell et la C.P.

Il n'y a pas de correction par du plasma déficitaire en P.T.A.

Etude familiale

Pas d'histoire hémorragique.

Le plasma du père, de la mère et d'une soeur corrige tous les troubles de la coagulation du malade.

Une autre soeur aurait le même trouble.

On ne trouve donc pas d'explication génétique suffisante.

— OBSERVATIONS N° 24 et 25 —

LARRIEU et Coll.

— Congrès Intern. d'Hématologie, Boston 1956.

2 cas, 2 familles.

24 - F. 6 ans 1/2

Vue pour bilan préopératoire.

Epistaxis depuis l'enfance, tendance nette aux ecchymoses.

Une extraction dentaire s'est déroulée normalement.

Le T.C. et la C.P. (respectivement 28' et 12'') ne sont pas corrigés par du sang déficitaire en P.T.A.

Pas d'étude familiale.

25 - H. 72 ans

Ecchymoses et hématomes aux moindres traumatismes.

Le T.C. est normal (9' et 12').

La C.P. : 12'' et 22'' n'est pas corrigée par du sang déficitaire en P.T.A.

Il n'y a pas de correction mutuelle entre les 2 malades.

Pas d'étude familiale.

— OBSERVATIONS N° 26 à 30 —

GOUTTAS et Coll.

— Le sang, 1957, 28, 2, 138

5 cas dans la même famille.

26 - H. 45 ans (1)

qui a présenté dans ses antécédents :

Hématomes cutanés, ecchymoses spontanées, hémorragies importantes après extractions dentaires.

Il est, en outre, porteur d'une lithiase rénale hématurique et d'hémorroïdes qui saignent.

Ex. normaux : T.S., plaquettes, T. Quick, F.V, F.VII, Tx proth., R.C.

Ex. perturbés : T.C. : 10', T. Howell : 4', C.P. : 11'', T. TH : 30'/12'.

La C.P. (11") est corrigée par :

- du plasma d'hémophile A : 60"
- du plasma d'hémophile B : 2'
- du plasma N. : 2' 20"
- du plasma N. sulfaté : 3'
- du sérum N. sulfaté: 1'
- du sérum N. : 2'.

En outre, le plasma d'hémophile A corrige le T. Howell (4') : 3' 15".

27 - H. 22 ans, neveu du 1 (2)

Il a présenté à 11 mois une hémorragie importante post-traumatique de la lèvre. Il est sujet aux hématomes et ecchymoses au moindre choc, et a eu un épisode d'hématurie et des gingivorragies.

Ex. normaux : T.S., plaquettes, R.C., F.V, Tx Proth. Et T. Quick.

Ex. perturbés : T.C. : 14'30". T. Howell : 4' 20". C.P. : 16", TTH: 60'/12'
Avec les mêmes corrections de la C.P. et du T. Howell
que pour le malade 1.

28 - H. 8 ans, autre neveu du 1 et cousin germain du 2 (3)

Ne présente que des ecchymoses au moindre contact.

Ex. normaux : plaquettes, R.C., T. Quick.

Ex. perturbés : T.C. : 14'30". T. Howell : 4'20". C.P. : 11". TTH:22'/12"
Même correction que le 1.

29 - H. 4 ans, frère du 2 (4)

Hémorragies importantes après blessures minimales et après une intervention sur un phymosis.

Le bilan était normal sauf le T.T.H. : 24'/12'.

30 - F. Mère du malade 2 (5)

Métrorragies, et au moindre choc.

Son bilan de coagulation était normal sauf le T.T.H. : 16'30"/11".

Les cas 4 et 5 sont corrigés de la même façon que le malade 1.

Etude familiale

On ne peut parler d'étude familiale, on ne sait pas le nombre de membres de la famille à chaque génération.

— OBSERVATION N° 31 —

LISKER et Coll.

- Arch. Int. Med., 1957, 100, 23, 474.

31 - F.

Hémorragies postopératoires (cholécystectomie, hystérectomie et fistule recto-vaginale).

T. Howell : 120". Est normal.

Le T.C. : 30' est corrigé par du plasma N. : 10'
 du plasma N. sulfaté : 7'
 - du plasma d'hémophile A : 7'
 - du plasma d'hémophile B : 8'
 - du plasma déficitaire en F.XII : 8' 30"
 - du sérum N. : 6' 30"

La C.P. : 11" est corrigée par du plasma N. sulfaté : 60"
 - du plasma d'hémophile A : 40"
 - du plasma d'hémophile B : 56"
 - du plasma déficitaire en F. XII : 35"
 - du sérum N. : 39"

Le sérum et le plasma déficitaires en P.T.A. ne corrigent ni le T.C. ni la C.P. du malade.

Pas d'étude familiale.

— OBSERVATIONS N° 32 à 36 —

CAMPBELL et Coll.

- Arch. Int. Med., 1957, 100, 232.

32 - H. 25 ans

Vu pour bilan d'un saignement anormal après extraction dentaire dans les antécédents : hémorragies importantes après amygdalectomie, ecchymoses et saignement importants après de petites blessures.

Bilan :

T.C. : 10', T. Howell : 5'10" (N. : 1'40" à 2'30").
 C.P. : 11" (N. : 35" à 45")
 T.G.T. : 8 % (N : 90 % à 100 %)

La C.P. (14"8) est corrigée par du plasma N. : 34"
 - du plasma N. sulfaté : 60"
 - du plasma d'hémophile A : 62"
 - du plasma d'hémophile B : 38"
 - la fraction IV₁ de Cohn : 70"

- du sérum N. : 39" 2
- du sérum N. sulfaté : 43" 6

Le T. Howell (5'10") est corrigé par :

- du plasma N. : 2' 25"
- du plasma N. sulfaté : 2' 32"
- du plasma d'hémophile A : 2'50"
- du plasma d'hémophile A : 2'45"
- du sérum N. : 2'15"

Le T. Howell n'est pas corrigé par du plasma déficitaire en P.T.A.

33 - Mère du cas 32

Elle n'a jamais saigné.

34 - Frère du cas 32 et fils du cas 33

Epistaxie récidivantes et hémorragies postopératoires (extractions dentaires et amygdalectomie).

35 - Un autre frère du cas 32

Hémorragies postopératoires (extractions dentaires et amygdalectomie).

36 - Un 3ème frère du cas 32

Hémothorax spontané et hémorragies après extractions dentaires.

	T.C.	T. Howell	C.P. (N : 35" à 45")
33	6'30"	4'	17"2
34	6'	4'	23"8
35	5'	4'40"	18"2
36	6'	4'40"	28"

La C.P. et le T. Howell sont corrigés de la même façon que le malade 1.

Etude familiale

On sait seulement que le trouble existe chez la mère et chez 4 enfants sur 7, un autre fils et 2 filles n'ont pas de troubles. La mère a 2 soeurs dont l'une a tendance à saigner ainsi que sa fille. Le grand-père maternel aurait eu tendance à saigner.

Il s'agit donc certainement d'un caractère héréditaire non lié au sexe, sans que l'on puisse dire, faute de taux, s'il est dominant ou récessif.

— OBSERVATION N° 37 —

COLETTA et Coll.

— La Pediatria, 1957, LXV, 3, 387.

37 - F. 5 mois

Hémorragie et hématomes de la mâchoire D.

Ex. normaux : plaquettes, T.S., lacet, Tx proth.
F.V, F.VII, F.VIII, F.IX

Ex. perturbés : T. Howell : 4'16", C.P. : 32 %

T.G.T. global perturbé

Les T.G.T. sérique et plasmatique sont normaux.

Le T. Howell est corrigé par du :

- plasma N. : 2'30"
- plasma N. sulfaté : 2'45"
- sérum N. : 1'50"
- sérum N. sulfaté : 2'50"

La C.P. est corrigée par :

- du plasma N. : 4 %
- du plasma N. sulfaté : 3 %
- du sérum N. sulfaté : 7 %.

Pas d'étude familiale.

— OBSERVATIONS N° 38 à 40 —

BIGGS et Coll.

— Brit. J. Haem., 1958, 4, 177.

3 cas, 3 familles.

1ère famille

38 - F. 36 ans

Passé hémorragique :

- saignement important après de petites coupures,
- ecchymoses au moindre traumatisme,
- hémorragies post-opératoires (amygdalectomie, hystérectomie) et de la délivrance.

Ex. normaux : Tx proth., F.VIII, F.IX.

Ex. perturbés :

T.C. : 15' et 20' (N : 4' et 8')

C.P. : 100 % et 150 % (N : inf. à 15 %)

T.G.T. : 62"/9".

Le T.C. (16') est corrigé par du sang d'hémophile A (41') : 6'5

La C.P. (146 %) est corrigée par du sang d'hémophile A (164 %) : 36 %.

De même que le sang du malade corrige les anomalies de la coagulation d'un hémophile B.

Etude familiale

La famille est d'origine juive. Le grand-père maternel est décédé d'une hémorragie.

2ème famille

39 - F. 36 ans

Hématurie, ménorragies sévères ayant entraîné une hystérectomie.

L'amygdalectomie s'est compliquée d'une hémorragie anormalement prolongée.

Ex. normaux : T.C., C.P., F.VIII, F.IX, Tx proth.

Ex. perturbés :

T.G.T. : 22"/15" est corrigé par du plasma d'hémophile A., du plasma d'hémophile B, et non par du plasma déficitaire en PTA.

Etude familiale

Pas d'histoire hémorragique.

La famille est d'origine juive.

3ème famille

40 - H. 38 ans

Hématomes et ecchymoses spontanés au niveau des membres supérieurs.

Hémorragies postopératoires (extraction dentaire, mise à plat d'un abcès ischio-rectal).

Ex. normaux : Tx proth., F.VIII, F.IX.

Ex. perturbés : T.C. : 10', C.P. : 20 % et 50 % (N : inférieur à 15 %).

Le T.G.T. 13"/9" est corrigé par du sérum N. et du plasma N. sulfaté.

Etude familiale

La mère et la soeur présentent les mêmes symptômes.

La famille est d'origine juive.

- OBSERVATIONS N° 41 et 42 -

BACHMANN et Coll.

- Sond. Schweiz. Med. Woch., 1958, 88, 42, 1037.

2 cas, 2 familles.

41 - H. 54 ans

d'origine juive, vu pour un bilan de coagulation motivé par un passé hémorragique :

- à 31 ans amygdalectomie hémorragique avec transfusion,
- à 39 ans ablation d'un polype rectal compliqué d'une hémorragie ayant nécessité une transfusion,
- à 52 ans récidence du polype rectal et réintervention avec des transfusions pour stopper l'hémorragie.

Cependant des extractions dentaires et une lithostomie rénale se sont déroulées sans complications hémorragiques.

A signaler par ailleurs une angine de poitrine à 49 ans et un infarctus du myocarde à 54 ans.

Ex. normaux : T.S., plaquettes, lacet, T. Quick, F.I, F.II, F.V, F.VII+X, F.VIII.

Ex. perturbés :

T.C. : 23' et 70' (N : 8' et 24')

T. Howell : 3' et 4'30" (N : 1' et 2'10")

C.P. : 30 % et 100 % (N : 2 % et 5 %), F.IX : 11 % et 25 %

T.G.T. global pathologique (le T.G.T. plasmatique et sérique étaient normaux).

Le T. Howell est corrigé par du plasma d'hémophile A et du plasma d'hémophile B. Alors qu'il n'y a aucune correction par du plasma déficitaire en P.T.A. Pas de correction mutuelle entre les cas 1 et 2.

Pas d'étude familiale.

42 - F. 29 ans

d'origine juive, vue pour un bilan de coagulation motivé par des hémorragies après extraction dentaire.

Dans ses antécédents, il faut noter des hémorragies importantes après chaque opération (ostéomyélite opérée, hallux valgus, thyroïdectomie et amygdalectomie).

Ex. normaux : T.S., T. Quick, F.I, F.II, F.V, F.VII + X, F.X, F.VIII.

Ex. perturbés : lacet +++, T.C. : 31' et 45', C.P. : 30 % et 80 %
(N. : 5 % et 10 %)

T.G.T. global perturbé (le T.G.T. plasmatique et sérique sont normaux).

F.IX : 4 % et 30 %.

Le T. Howell est corrigé par du plasma d'hémophile A et du plasma d'hémophile B ; de plus la baisse du F.IX est bien corrigée par adjonction d'un

plasma d'hémophile B.

Il n'y a aucune correction avec du plasma déficitaire en P.T.A.

Etude familiale

Les parents et une soeur sans histoire hémorragique.

Une soeur a présenté des hémorragies postopératoires (amygdalectomie et une césarienne).

— OBSERVATION N° 43 —

VANACORE et Coll.

— Haemat. Arch., 1958, 43/9, 837.

43 - H. 27 ans

Bilan systématique.

Amygdalectomie hémorragique à 4 ans et saignement anormal après plusieurs extractions dentaires.

Ex. normaux : T.S., plaquettes, lacet, R.C., T.C., T. Quick.

Ex. perturbés : T. Howell : 2' 15" (N. : 1'20" à 2'),
 C.P. : 18" (N. : sup. à 22") est corrigée par :
 - du plasma N. : 27"
 - du plasma N. sulfaté : 25"
 - du plasma d'hémophile A : 27"5
 - du sérum N. : 44"
 - du sérum N. sulfaté : 45"

Le plasma du malade corrige le T. Howell d'un hémophile A (:10')
 : 2'40".

Etude familiale

La grand-mère maternelle présente un syndrome hémorragique identique.

La mère a présenté des mélaenas à répétition.

Une tante a été opérée d'un ulcère duodénal compliqué d'hémorragie gravissime.

— OBSERVATIONS N° 44 et 45 —

WIJFFELS et Coll.

— Overgedrukt uit het neder tijd voor geneesk, 1958, 102, 17, 815.

44 - H. 3 ans

Ecchymoses aux chocs depuis l'âge de 18 mois.

Mélaenas lors d'épisodes infectieux et accentuation des ecchymoses.

Ex. normaux : T.S., fibrinogène, T.G.T. plasmatique et sérique.

Ex. perturbés :

T.C. : 10"30" (N : 7')

C.P. : 55 % (N : inf. à 40 %)

T. Howell : 4'25" (N : 1'40" à 2'50")

T.G.T. : 82" (N : 18") est corrigé par du plasma N : 16"
du sérum N : 20"

Le T. Howell est corrigé par :

- du plasma N : 1'35"

- du plasma N. sulfaté : 1'42"

- du sérum N. : 1'10"

- du sérum N. sulfaté : 1'26"

45 - F.

La soeur a un déficit en P.T.A.

T. Howell : 4'4", T.G.T. global perturbé et C.P. : 69 %

Le T. Howell est corrigé par du sérum N : 1'34"

du sérum N. sulfaté : 1'40"

du plasma N. sulfaté : 1'50"

— OBSERVATION N° 46 —

CHEVALLIER et Coll.

- Le Sang, 1958, 29, 1, 65.

46 - F. 16 ans 1/2

Vue pour bilan de coagulation avant une extraction dentaire. La patiente signalait des épisodes hémorragiques dont les premières manifestations remontent à l'âge de 5 ans et comportant des épistaxis, des ecchymoses au moindre choc et des gingivorragies. A l'âge de 8 ans, saignement anormalement prolongé après une petite coupure de la plante du pied. A signaler que 4 extractions dentaires se sont déroulées sans complication hémorragique.

Ex. normaux : plaquettes, T.S., R.C., T. Quick, Tx proth., F.V, F.VII.

Ex. perturbés : T.C. de 10 à 30'

C.P. entre 12" et 18"

T.G.T. global : 30"/14"

Epreuves de correction :

	C.P. (12")	T.G.T. 30"/14"
plasma N.	40"	
plasma N. sulfaté	30"	+
plasma d'hémophile A	35"	
sérum vieilli	50"	+
sérum N. sulfaté	21"	

Etude familiale

Seule la mère se plaint de ménorragies, et elle a présenté une hémorragie importante du post-partum.

— OBSERVATION N° 47 —

SOULIER et Coll.

— Thromb. Diath. Haemorr., 1958, 2, 1, 5, 2.

47 - H. 72 ans

Bilan systématique chez un homme qui présente des ecchymoses et des hématomes au moindre choc.

Ex. normaux : plaquettes, T. Quick, Tx proth., F.V, F.VII, F.VIII.
T.G.T. plasmatique.

Ex. perturbés :

T.C. : 10', T. Howell : 3'25"
T.T.H. : 11'30"/6'30"
C.P. : 12"/22"
T.G.T. sérique et global perturbés.

Le T.C. (13') est corrigé par du plasma N. : 6'30" et non par du plasma déficitaire dn F.XI.

Le plasma du malade corrige le T. Howell d'un plasma déficitaire en F.XII (9') : 2' et la C.P. de ce même plasma (5") : 60".

Le T.C. (16'30") est corrigé par :

— du plasma N. sulfaté : 7'30"
— du sérum N : 4'30"
— du plasma d'hémophile A : 6'45"
— du plasma d'hémophile B : 5'

La C.P. (13") est corrigée par :

— du plasma N : sup. à 90"
— du plasma N. sulfaté : sup. à 90"
— du sérum N. : 86"
— du plasma d'hémophile A : 86"
— du plasma d'hémophile B : 56"

Pas d'étude familiale.

— OBSERVATION N° 48 —

MALKIN et Coll.

— N.Y. State Dent. J., 1958, 24/7, 299.

48 - F. 5 ans

Hospitalisée pour extraction dentaire et bilan préopératoire.

Dans ses antécédents, on ne note que des ecchymoses au moindre choc.

Ex. normaux : T.S., R.C.

Ex. perturbés :

T.C. : 13', T.C. en présence d'héparine : 44' (N : 20' à 35').

T. Quick : 16"1/14"

C.P. : 23" (N : sup. à 25")

Epreuves de correction :

	T.C. (13')	C.P. (23")
- plasma N.	8'	43"
- plasma N. sulfaté	9'	72"
- sérum N.	8'	62"
- sérum N. sulfaté	10'	74"
- plaquettes lavées	7'	40"
- plasma d'hémophile A	7'	43"
- plasma d'hémophile B	11'	25"
- plasma déficitaire en P.T.A.	13'	19"

L'extraction dentaire sous couverture plasmatique s'est déroulée normalement.

Etude familiale

Un oncle et une tante du côté maternel ont une histoire clinique de saignement anormal et d'hémorragies postopératoires.

— OBSERVATIONS N° 49 à 51 —

BUTLER et Coll.

— Acta Haemat., 1959, 22, 292.

3 cas dans une même famille.

Etude d'une famille de 12 membres, quatre étaient porteurs du déficit. Ce sont 4 garçons sur 5 alors que les 2 soeurs, l'autre frère, les parents et les grands-parents sont trouvés normaux.

Les manifestations hémorragiques sont apparues très tôt : à la naissance chez l'un et à partir de 2 ans chez les trois autres.

Elles consistaient en hémarthroses au moindre traumatisme, aboutissant à des malformations articulaires des genoux et du coude. Des extractions dentaires se sont toujours compliquées d'hémorragies. Ils ont tous présenté des hématomes intra-musculaires.

Le bilan de la coagulation n'a été pratiqué qu'à trois enfants.

49 - H. 7 ans

T.C.	T.Howell	F.VII	C.P.	TGT glob.	Screen.test
19'30"	4'30"	70%	30%	49"	79"
	(N: 1'30"-3')		(N:0à10%)	(N:14"-18")	(N: 18")

50 - H. 10 ans

T.C.	T.Howell	F.VII	C.P.	TGT glob.	Screen.test
20'	4'30"	60%	20"	40"	78"

51 - H. 11 ans

18'	4'45"	N	55"	50"	65"
-----	-------	---	-----	-----	-----

Chez les trois enfants le T.S., les plaquettes, le T. Quick, le Tx proth., le fibrinogène, la R.C. et le F.V étaient normaux, de même que le TGT sérique.

Le diagnostic de déficit en P.T.A. a été fait grâce aux épreuves de correction : le T.G.T. global et plasmatique sont perturbés, tous les trois sont corrigés par du plasma N. sulfaté et du sérum N. du plasma d'hémophile A et du plasma d'hémophile B. De même que le T. Howell.

Etude familiale

Il existe une grande fréquence de consanguinité dans les ascendants. Seuls le père et la grand-mère paternelle ont un T.G.T. perturbé (22" pour les deux), le F.IX est abaissé chez le père (50 %) et la grand-mère (25 %).

- OBSERVATION N° 52 -

FRICK et Coll.

- J. Lab. Clin. Med., 1959, 54, 680.

52 - F. 21 ans

Bilan d'un purpura des membres supérieurs et inférieurs, qui dure depuis 6 ans. Dans les antécédents, à noter des ecchymoses au moindre traumatisme. Un décollement rétinien opéré sous couverture plasmatique s'est déroulé normalement, de même qu'une appendicectomie sans transfusion préalable.

Ex. normaux : plaquettes, T. Quick, fibrinogène, Tx proth., F.V, F.VII, F.II, F.VIII et le T. Howell.

Ex. perturbés : T.C. : 21', C.P. : 17 %, T.S. : 11'

Test de Rumpel LEEDE : +++

T.G.T. global perturbé non corrigé par du plasma et du sérum de malade atteint de déficit en F.Xm.

Le taux de F.XI de la malade est à 11 %.

Il est à noter que c'est la 1ère observation en date comportant un dosage du F.XI.

Etude familiale

Pas d'histoire hémorragique clinique, pas d'étude biologique.

— OBSERVATIONS N° 55 à 67 —

CAVINS et Coll.

13 cas dans 6 familles.

1ère famille : 8 cas.

55 - F. 17 ans

Hospitalisée pour des ménorragies récentes, les règles étaient jusque là normales. Dans ses antécédents, à part des épistaxis, elle n'avait jamais présenté d'histoire hémorragique.

Ex. normaux : plaquettes, T. Quick, T.E.G.

Ex. perturbés :

T.C. : 32', T. Howell : 4'5" (N : 2')

Le T.G.T. global, perturbé, est corrigé par du sérum du plasma adsorbé sur $Al(OH)_3$ et par du sérum sulfaté.

56 - H. 13 ans

Frère du cas 55. Bilan motivé par des épistaxis récidivantes depuis l'âge de 2 ans.

Ex. normaux : plaquettes, T. Quick, T.E.G.

Ex. perturbés :

T.C. : 19', T. Howell : 2'50", T. Céphaline : 152"/80"

T.G.T. global (même correction que le n° 55).

57 - F. 15 ans

Soeur du cas 55. Elle n'a jamais saigné de façon anormale.

Le T.G.T. global, le T.E.G. et le T. Céphaline sont normaux.

Le T.C. est à 22', et le T. Howell à 2'50".

Son plasma ne corrige pas les anomalies de ses frères.

58 - F. 12 ans

Soeur du cas 55, n'a présenté que des épistaxis.

Le T. Quick, le T. Céphaline et le T.E.G. sont normaux.

T.C. : 29', T. Howell : 3'10".

Le T.G.T. global, perturbé, est corrigé de la même façon que le n° 55.

59 - F. 5 ans

Autre soeur du cas 55. Pas d'histoire hémorragique. Le T. Howell, le T. Quick, le T. Céphaline et le T.E.G. sont normaux.

Son T.C. est à 14' et son T.G.T. global, perturbé, subit les mêmes corrections que le n° 55.

60 - H. 3 ans

Frère du cas 55. Pas d'histoire hémorragique. Le T. Quick et le T.E.G. sont normaux.

T.C. : 29', T. Howell : 3'45".

Son T.G.T. global, perturbé, subit les mêmes corrections que les autres cas.

61 - H. 2 ans

Autre frère du cas 55, pas d'histoire hémorragique. Le T. Quick et le T.E.G. sont normaux.

T.C. : 21', T. Howell : 3'25", son T.G.T. global, perturbé, subit les mêmes corrections que les autres cas.

62 - F.

La mère des 7 enfants n'a jamais présenté de saignement anormal. Son T. Howell, T. Quick et son T.E.G. sont normaux.

Son T.C. est à 16', et le T.G.T. global, perturbé, subit les mêmes corrections que les autres cas.

Etude familiale

On trouve ici une mère atteinte ainsi que ses 8 enfants des deux sexes, un 8ème enfant est mort à 14 mois d'une épistaxis foudroyante. Le père n'a jamais saigné, son bilan est normal.

La mère a deux soeurs, dont l'une aurait saigné, et l'autre aurait une fille qui saigne. La mère a aussi un frère normal mais dont le fils saignerait. Il n'y a pas eu de bilan biologique.

2ème famille.

63 - F. 42 ans

Hématome de l'hémiface gauche après une extraction dentaire, hémorragies importantes postopératoires et du post-partum.

Le T. Quick et le T.E.G. sont normaux.

T.C. : 20', T. Céphaline : 97"/80".

Le T.G.T. global est perturbé et subit les mêmes corrections que pour les autres cas.

Etude familiale

La mère est morte d'hémorragies ayant compliqué un accouchement.

3ème famille : 1 cas

64 - F. 33 ans

A présenté des ménorragies et des saignements anormalement importants après de petites coupures. Des opérations et des extractions dentaires se sont toujours compliquées d'hémorragies abondantes et prolongées.

Le T. Quick et le T.E.G. sont normaux.

T.C. : 15', T. Céphaline : 147", le T.G.T. perturbé subit les mêmes corrections que pour les autres cas.

Etude familiale

Un frère présente des épistaxis sévères.

4ème famille : 1 cas

65 - F. 19 ans

A présenté des hémorragies après des extractions dentaires.

Le T. Quick est normal.

T.C. : 18', le T.G.T. global perturbé subit les mêmes corrections que pour les autres cas.

Etude familiale

3 cas de saignement anormal du côté maternel, dont l'un est mort d'une hémorragie cataclysmique, post-traumatique d'un membre inférieur.

5ème famille : 1 cas

66 - H. 6 ans

Pas d'histoire hémorragique, a subi une cure de hernie inguinale, sans complication.

T. Quick normal, T.C. : 24', le T.G.T. perturbé subit les mêmes corrections que pour les autres cas.

Pas d'étude familiale.

6ème famille : 1 cas

67 - F. 8 ans

Présente des épistaxis, des ecchymoses aux moindres chocs. Elle a subi plusieurs extractions dentaires sans incidents.

T.C. : 14', T. Quick normal, le T.G.T. global perturbé, est corrigé de la même façon que pour les autres cas, c'est-à-dire par du sérum normal et sulfaté, et du plasma adsorbé.

Pas d'étude familiale.

— OBSERVATIONS N° 53 et 54 —

RAMOT et Coll.

- Israël Med. J., 1960, 19, 364, 85.

2 cas, 2 familles.

1ère famille :

53 - F. 33 ans

Juive de Pologne, hospitalisée pour un bilan de coagulation après une hémorragie importante lors d'une extraction dentaire.

Il n'y a pas d'histoire hémorragique dans ses antécédents, deux accouchements se sont déroulés normalement.

Ex. normaux : plaquettes, T.S., R.C., Tx proth., T.C. (12'5).

Ex. perturbés :

C.P. : 16" et 20"

Le screening-test et le T.G.T. global sont tous deux perturbés, et corrigés par du plasma sulfaté et du sérum normal.

Le plasma du malade ne corrige pas les troubles de la coagulation de la deuxième malade.

Pas d'étude familiale.

2ème famille :

54 - F. 8 ans

Juive d'Irak, hospitalisée à plusieurs reprises pour épistaxis réci-

vantes nécessitant à chaque fois des transfusions. Le seul examen perturbé trouvé lors d'un bilan assez sommaire, était le T.S. pour lequel elle était considérée comme une pseudo-hémophile.

Un bilan plus complet a montré :

Ex. normaux : plaquettes, T.C., C.P., R.C., Tx proth.

Ex. perturbés : T.S. : 15', T.G.T. global et screening test.

Le T.G.T. et le screening test sont corrigés par du plasma sulfaté et par du sérum normal.

Son plasma sulfaté corrige le T.G.T. d'un hémophile A, mais ne provoque aucune correction sur les troubles de la lère malade, son sérum ne corrige pas non plus les troubles de la lère malade.

Pas d'étude familiale.

— OBSERVATION N° 68 —

BISTAFFA et Coll.

- Haemat. Arcch., 1961, 46, 9, 741.

68 - H. 17 ans

Epistaxis à 3 ans, hématome de la glotte, hémarthrose du genou, hématurie.

Ex. normaux : T.S., Plaquettes, F.V, F.VII, Fibrinogène, lacet, Tx proth.

Ex. perturbés :

T.C. : 70' et 80', T. Howell : 9'50", C.P. : 57 %, T.E.G.
(r : 37'30"
k : 30')

Screening-test : 560"/115".

Le T.E.G. est normalisé par du plasma N : r 10', K 5'
du sérum N : r 13'30", K 9'
du plasma N sulfaté : r 5'30", K 6'
du sérum N sulfaté : r 10', k 6'30"

Le T.G.T. global perturbé est corrigé par du plasma d'hémophile A et du plasma d'hémophile B.

Etude familiale

Un frère sans histoire hémorragique.

Son T.C. et son T.E.G. sont normaux.

Mais sa C.P. est à 41 %, son T. Howell à 2(40" et son T.G.T. perturbé.

- OBSERVATIONS N° 69 à 119 -

RAPAPPORT et Coll.

- Blood, 1961, 18, 2, 149.

Etude de 51 cas dans 8 familles.

C'est la 1ère étude où tous les taux ont été dosés.

Famille 1 :

69 - H. 43 ans

A présenté des hémorragies après deux extractions dentaires, et après une amygdalectomie. Une cure de hernie inguinale s'est bien déroulée, mais un hématome de la paroi s'est développé après l'opération.

Tx P.T.A. : 4 %.

70 - F. 71 ans

Mère du n° 69, elle a présenté des épistaxis assez fréquents. Une intervention sur l'abdomen et des accouchements se sont déroulés normalement.

Tx P.T.A. : 39 %.

71 - H. 22 ans

Fils du n° 69. A part des épistaxis dans l'enfance, il n'a présenté aucune tendance hémorragique. Une laminectomie a été effectuée sans aucune complication.

Tx P.T.A. : 38 %.

72 - F. 16 ans

Fille du n° 69. Aucune tendance hémorragique même après 4 extractions dentaires.

Tx P.T.A. : 40 %.

73 - H. 12 ans

Neveu du n° 69, fils d'une soeur du n° 69. Pas de notion de saignement anormal.

Tx P.T.A. : 50 %.

74 - H.

Père du n° 69. Mort à l'âge de 63 ans d'un infarctus du myocarde. Il a en outre présenté des hémorragies postopératoires.

Famille 2 :75 - H. 6 ans

Vu pour un bilan préopératoire, il a subi une circoncision le premier jour de la vie sans incidents hémorragiques.

Tx P.T.A. : 3 %.

76 - F. 54 ans

Grand-mère paternelle du n° 75 ; a des antécédents hémorragiques : une extraction dentaire et une biopsie du col utérin se sont compliquées d'une hémorragie importante. D'autres extractions dentaires et une hystérectomie n'ont eu aucune suite.

Tx P.T.A. : 54 %.

77 - H. 58 ans

Grand-père maternel du n° 75 ; aucune tendance hémorragique, a subi une hémorroïdectomie, des extractions dentaires et une réduction de fracture ouverte sans incidents.

Tx P.T.A. : 59 %.

78 - H. 32 ans

Père du n° 75 ; trois opérations (amygdalectomie, vasectomie et des extractions dentaires) se sont déroulées normalement.

Tx P.T.A. : 48 %.

79 - H. 27 ans

Oncle du côté paternel du n° 75 ; il a subi une amygdalectomie, une ablation d'un kyste sébacé, des extractions dentaires et une réduction de fracture ouverte sans aucune complication hémorragique.

Tx. P.T.A. : 49 %.

80 - F. 32 ans

La mère du n° 75 ; a eu 3 accouchements, 3 épisiotomies, une extraction dentaire et une réduction de fracture ouverte des doigts sans incident hémorragique.

Tx P.T.A. : 50 %.

81 - F. 30 ans

Une tante ; une amygdalectomie, des extractions dentaires et une intervention sur un angiome cutané se sont déroulées normalement.

Tx P.T.A. : 50 %.

82 - H. 28 ans

Oncle du côté maternel. A subi deux extractions dentaires sans incident hémorragique.

Tx P.T.A. : 58 %.

83 - F. 9 ans

Une soeur. Pas de complication hémorragique après une amygdalectomie.

Tx P.T.A. : 58 %.

84 - F. 5 ans

Une autre soeur sans aucun antécédent hémorragique.

Tx P.T.A. : 58 %.

Famille 3 :85 - F. 19 ans

Une amygdalectomie et une intervention sur le nez se sont compliquées d'hémorragies assez importantes. Il faut signaler en outre qu'une extraction dentaire et une appendicectomie se sont déroulées normalement.

Tx P.T.A. : 6 %.

86 - H. 48 ans

Le père. A présenté des hémorragies après des extractions dentaires, mais une amygdalectomie, une appendicectomie et une cure de hernie se sont déroulées sans incident.

Tx P.T.A. : 54 %.

87 - F. 48 ans

La mère. A présenté une hémorragie importante lors d'une F.C. et ayant nécessité un curetage. A signaler que des extractions dentaires, une cholécystectomie et une réduction de fracture du nez ne se sont pas compliquées de troubles hémorragiques.

Tx P.T.A. : 45 %.

88 - H. 48 ans

Un oncle du côté maternel. A beaucoup saigné après des extractions dentaires. Par contre une amygdalectomie et une intervention sur la langue se sont déroulées sans complication hémorragique.

Tx P.T.A. : 45 %.

89 - H. 14 ans

Un frère. N'a pas saigné de façon anormale après une amygdalectomie ni après des extractions dentaires. Tx P.T.A. : 45 %.

Famille 4 :90 - F. 43 ans

A des antécédents d'hémorragies postopératoires : après une amygdalectomie, des extractions dentaires et une intervention sur un calcul rénal ; en outre avait des ménorragies et a présenté une hémorragie grave après un avortement. Les deux accouchements se sont déroulés normalement.
Tx P.T.A. : 7 %.

91 - H. 72 ans

Le père a, lui aussi, des antécédents d'hémorragies postopératoires : après des extractions dentaires et une hémorroïdectomie.
Tx P.T.A. : 37 %.

92 - H.

Cousin-germain, n'a pas présenté de saignement normal après des extractions dentaires.
Tx P.T.A. : 52 %.

93 - F. 48 ans, soeur de la malade n° 90

Comme sa soeur et son père, elle a un passé hamorragique lourd, puisqu'elle a saigné après des extractions dentaires, après une intervention sur un calcul rénal ; un hématome volumineux de l'épaule s'est développé à la suite d'une fracture de l'humérus. Elle a présenté lors d'une petite blessure du cuir chevelu un saignement intermittent et prolongé. Malgré tout 4 interventions chirurgicales (appendicectomie, amygdalectomie, cholécystectomie et une ablation d'un sein) se sont bien déroulées.
Tx P.T.A. : 20 %.

94 - F. 20 ans

Une nièce qui a présenté un saignement anormal après une amygdalectomie.
Son Tx de P.T.A. est de 49 %.

95 - H.

Un neveu n'a pas saigné après une amygdalectomie, mais a présenté un hématome volumineux de la face après une chute.
Tx P.T.A. : 12 %.

96 - H.

Un autre neveu qui a un taux de P.T.A. peu élevé : 16 %, mais qui n'a pas saigné de façon anormale après une amygdalectomie.

- 97 - H. 17 ans, le fils. Tx P.T.A. : 33 %)
) pas de tendances hémorragiques,
98 - F. 11 ans, la fille. Tx P.T.A. : 48 %) n'ont subi aucune opération.

Famille 5 :

99 - F. 44 ans

Elle a présenté des hémorragies après des extractions dentaires, une intervention sur le nez, et après la délivrance ; une hystérectomie sous thérapeutique plasmatique s'est quand même compliquée d'un hématome volumineux de la paroi. Un accouchement et un curetage utérin se sont déroulés normalement.
Tx P.T.A. : 5 %.

100 - F. 43 ans

Une soeur. A part une appendicectomie, toutes les interventions qu'elle a subies se sont compliquées d'hémorragies : extractions dentaires, amygdalectomie et hystérectomie), a en plus des règles abondantes et des ecchymoses spontanées.
Tx P.T.A. : 10 %.

101 - H. 11 ans

Fils de la première malade, sans antécédents hémorragiques.
Tx P.T.A. : 44 %.

102 - F. 18 ans

Une nièce qui n'a pas saigné de façon anormale après des extractions dentaires et une amygdalectomie.
Tx P.T.A. : 35 %.

103 - F. 8 ans

Une autre nièce qui, elle, a présenté un saignement anormal après une amygdalectomie.
Tx P.T.A. : 48 %.

Famille 6 :

104 - F. 30 ans

Qui présente des épistaxis depuis l'enfance, des hémorragies après une extraction dentaire, et après une biopsie du col de l'utérus. Mais d'autres extractions dentaires, une amygdalectomie et deux accouchements dont un avec épisiotomie, se sont déroulés sans complications hémorragiques. T. F.XI : 4 %.

105 - H. 60 ans

Le père. A présenté une hémorragie importante lors d'une opération sur des varices des M.I. alors que 8 extractions dentaires se sont déroulées sans incidents hémorragiques.

Tx F. XI : 45 %.

106 - Première fille Tx F. XI : 48 %)

) aucune tendance hémorragique.

107 - Deuxième fille Tx F. XI : 42 %)Famille 7 :108 - F. 49 ans

Tendance nette aux hémorragies après chaque opération : amygdalectomie, des extractions dentaires et un curetage utérin.

Tx F. XI : 12 %.

109 - F. 76 ans

N'a présenté que des hémorragies après des extractions dentaires, une intervention chirurgicale sur la vessie s'est déroulée normalement.

Tx F.XI : 52 %.

110 - F. 50 ans

Une soeur. Comme sa soeur, elle présente une tendance nette aux hémorragies après chaque opération : des extractions dentaires, une amygdalectomie, une hystérectomie, une ovariectomie et une intervention mineure sur le rectum.

Tx F.XI : 10 %.

111 - F. 27 ans

Une nièce dont le Tx de F.XI est de 52 %.

112 - F. 13 ans, fille de la malade n° 108

Son Tx F.XI est de 59 %.

Les cas n° 111 et 112 n'ont aucune tendance hémorragique.

Famille 8 :113 - F. 35 ans

Qui présente des ménorragies et des hémorragies après des extractions dentaires et une amygdalectomie. Deux accouchements et une résection de naevus se sont déroulés sans complications hémorragiques.
Tx F.XI : 7 %.

114 - H. 19 ans, le frère

Ne présente aucune tendance hémorragique, et une cure de hernie, deux extractions dentaires et un strabisme opéré n'ont pas eu de suites.
Tx F.XI : 12 %.

115 - F. 38 ans, la soeur

Comme son frère, elle n'a pas eu de complications hémorragiques lors de 2 accouchements, de 2 extractions dentaires, et d'une amygdalectomie.
Tx F.XI : 8 %.

116 - H. 18 ans, un neveu

dont le Tx de F.XI est de 49 % et qui n'a pas saigné de façon anormale après une amygdalectomie et des extractions dentaires.

117 - F. 12 ans, une nièce

dont le Tx de F.XI est de 49 % et qui n'a pas eu de complications hémorragiques après une amygdalectomie.

118 - F. 12 ans, fille de la malade n° 113

a subi une amygdalectomie et une extraction dentaire sans incidents.
Tx F.XI : 33 %.

119 - H. 8 ans, fils de la malade n° 113

Son Tx de F.XI est de 43 %. Il a présenté des épistaxis, des ecchymoses et des hémorragies après des extractions dentaires.

— OBSERVATIONS N° 121 à 129 —

CUTILLO

— Minerva medica, 1962, 53, 7, 170.

9 cas dans une famille.

Cas principal :

121 - F. 29 ans

Hospitalisée pour des douleurs abdominales et des mélaenas. Dans ses antécédents des ecchymoses des mains et des M.I. à l'âge de 10 ans, une métrorragie qui a nécessité une transfusion de sang total et un épisode vertigineux avec hypoacousie gauche.

Le transit gastro-duodénal et le lavement baryté sont normaux.

Ex. normaux : T.S., lacet négatif, plaquettes, Tx proth.

Ex. pertrubés :

T.C. : 27', T. Howell : 5'40" (N : 1'20" à 2')

C.P. : 22" (N : supr. à 35")

65 % : 5 % à 25 %

Epreuves de correction :

	T.C. (18')	C.P. (22") = 65 %
Plasma N.	6'30"	23 %
Plasma N. sulfaté	7'30"	14 %
Plasma d'hémophile A	8'	13 %
Plasma N. chauffé à 56° C		14 %
Sérum N.	7'	11 %

	T.C.	T. Howell	C.P.
122 - Grand-mère maternelle	7'	1'20"	42 %
123 - Une soeur du 121	7'30"	1'30"	43 %
124 - La fille du 122	9'	3'	72 %
125 - 2ème fille	10'30"	2'	43 %
126 - un neveu du 121	15'	5'30"	80 %
127 - autre neveu du 121	9'	2'30"	55 %
128 - un cousin du 121	8'	2'	50 %
129 - autre cousin du 121	12'	1'10"	47 %

Toutes les C.P. diminuées dans les 8 cas sont corrigées par du plasma sulfaté et par du sérum normal.

Le plasma du malade n° 121 ne corrige aucune des C.P. des 8 autres malades.

Etude familiale

L'auteur a examiné 23 membres de la famille sur 3 générations, mais sans dire s'ils ont ou non une histoire hémorragique. On retrouve le trouble chez la grand-mère maternelle, chez 2 cousins de la famille maternelle, chez une soeur, 2 neveux et les 2 enfants, mais en l'absence du taux de F.XI et d'histoire clinique, on ne peut pas savoir s'il s'agit d'hétérozygotes ou d'homozygotes.

- OBSERVATION N° 120 -

PHILLIPS et Coll.

- Obst. Gynéc., 1962, 20, 3, 413.

120 - F. 30 ans

Hospitalisée à 23 ans pour ablation d'un kyste à l'ovaire. Dans ses antécédents, il n'y a aucune notion de saignement anormal, et elle n'a jamais été opérée.

Il semble que la malade a été opérée sans bilan de coagulation préalable, et l'acte chirurgical a consisté en un curetage, une cautérisation du col utérin, une ablation du kyste ovarien, une fixation utérine et une appendicectomie, le tout sans saignement anormal, mais le lendemain de l'opération, la plaie opératoire s'est mise à saigner sans qu'on puisse l'arrêter, et un hématome de la paroi s'est constitué au 3ème jour de l'opération. Un bilan est alors entrepris, qui montre :

Un T.S., un T. Quick et des plaquettes normaux.

Le T.C. est à 34' et 40', et la C.P. à 12"5 et 13"5.

Le T.C. et la C.P. sont tous deux corrigés par du plasma d'hémophile A, du plasma d'hémophile B et non par du plasma déficitaire en PTA.

A 24 ans, la malade accouche normalement, sans aucune transfusion au préalable et l'auteur arrive à la conclusion que la présence de la thromboplastine tissulaire au niveau du placenta l'a prémunie contre tout saignement du fait de son déficit en F.XI.

Etude familiale

Seule la mère a présenté un épisode hémorragique après une extraction dentaire. Son T.C. est à 19'.

- OBSERVATIONS N° 130 et 131 -

PILEGGI et Coll.

- La Prensa medica argentina, 1962, 49, 25, 1372.

2 cas, 2 familles.

130 - F. 25 ans

Hospitalisée pour bilan d'une diathèse hémorragique. Elle présente en effet depuis longtemps des ecchymoses et des hématomes cutanés spontanés, des épistaxis, des gingivorragies et des méno-métrorragies depuis la puberté. Des extractions dentaires se sont toujours soldées par des hémorragies anormalement importantes.

Ex. normaux : T.S., T. Quick, F.V et F.VII.

Ex. perturbés :

T.C. : de 7'30" à 14'30", le S. du lacet : +++

T. Howell : 3'25", C.P. : de 22 % à 40 % (N : 6 ± 4 %)

T.E.G. : r = 17 mm (N : 12 mm)
 k = 4,5 mm (N : 6 mm)
 Emx = 317 mm (N : 120 mm)

T.G.T. global : 14 %, T.G.T. plasmatique 2 % (N : 100 $\pm$ 15 %)
 sérique : 38 % (N : 80 à 120 %).

Le T.E.G. est normalisé par du plasma sulfaté et par du sérum normal.

Pas d'étude familiale.

131 - H. 17 ans

Hospitalisé pour bilan d'un trouble hémorragique qui a commencé très tôt dans la vie avec une hémorragie du cordon ombilical, puis apparition d'épistaxis et de gingivorragies, d'hémarthroses du coude et des genoux et d'hématomes cutanés. Un traumatisme apparemment bénin de la main mais accompagné d'une hémorragie assez sévère, d'un retard de cicatrisation et d'une infection secondaire a abouti à une gangrène ayant nécessité une amputation de la main.

A signaler que la malade a présenté un syndrome abdominal aigu dû à un hémopéritoine.

Ex. normaux : T.S., s. lacet négatif, plaquettes, T.G.T. plasmatique, R.C., T. Quick, F.V, F.VII, T.T.H.

Ex. perturbés :

T.C. : de 40' à 98', T. Howell : 3'13", C.P. : entre 40% et 90%

T.G.T. global, et sérique.

T.E.G. : r = 21 mm)
 k = 4,5 mm) corrigé par du plasma sulfaté
 Emx = 203 mm) et par du sérum normal.

Pas d'étude familiale.

- OBSERVATION N° 132 -

KURTIDES et Coll.

- Quart. Bull. Northw. Univ. Med. Sch., 1962, 36, 4, 329-337.

132 - F. 27 ans

Hospitalisée pour un mélaena.

Considérée comme une pseudo-hémophile du fait d'un passé hémorragique qui a débuté à l'âge de 5 ans par une hémorragie ayant duré 24 heures à la suite d'une amygdalectomie, de gingivorragies assez fréquentes et de ménorragies qui durent depuis la puberté.

A 21 ans, une extraction dentaire s'est soldée par une hémorragie importante.

Bilan de coagulation :

Ex. normaux : T.S., Rumple-leede, plaquettes, R.C., T. Quick.

Ex. perturbés : T.C. : 46' (T : 15'), C.P. : 15" (T : 45"), T. céphaline : 5' (T : 1'57").

Le T.G.T. global était perturbé mais corrigé par du sérum N. et du plasma sulfaté.

Après une transfusion de sang total, l'hémorragie s'arrête et le bilan se normalise : T.C. : 14' (T : 12'), C.P. : 27" (T : 21").

Etude familiale

Sur deux générations, 6 personnes sont trouvées avec une tendance hémorragique (3 hommes et 3 femmes).

La mère présente des ecchymoses au moindre choc et des extractions dentaires se sont toujours soldées par des hémorragies. Son bilan de coagulation est normal, mais son plasma sulfaté et son sérum ne corrigent qu'incomplètement le T.G.T. de sa fille. La mère a probablement le même déficit que sa fille mais moins sévère.

Deux oncles du côté maternel, morts, mais en ce qui les concerne il y avait une tendance hémorragique.

Un cousin et une cousine présentent des saignements anormaux mais n'ont pu être étudiés.

A signaler que les 3 enfants de la malade n'ont aucune tendance hémorragique.

Cette étude n'est pas suffisante pour qu'on puisse en tirer des conclusions.

— OBSERVATION N° 133 —

BOUNAMEAUX et Coll.

- Thromb. Diath. Haemorr., 1963, 9, 417.

133 - F. 18 ans

Vue pour un bilan à la suite d'hémorragies importantes après une extraction dentaire alors que jusque là les extractions dentaires se sont toujours bien déroulées et qu'il n'y avait aucune tendance hémorragique anormale.

Ex. normaux : T. Quick, fibrinogène, plaquettes, C.P.

Ex. perturbés : T.S. : 12' (T : 5')

T.G.T. global : 16" (T : 12") est corrigé par du plasma sulfaté et par du sérum normal.

Etude familiale

Les grands-parents paternels sont cousins germains. La mère a une tendance hémorragique, elle présente des ménorragies, des gingivorragies, et des hémorragies après des extractions dentaires.

Seule la consanguinité des grands-parents est en faveur d'un caractère récessif autosomique.

- OBSERVATIONS N° 134 à 138 -

HOROWITZ et Coll.

- Blood, 1963, 22, 1, 35.

5 cas dans la même famille.

134 - H. 19 ans

Bilan systématique chez un jeune homme dont les antécédents sont en faveur d'une diathèse hémorragique. Il a en effet présenté lors d'une circoncision à l'âge de 7 jours une hémorragie importante, puis à l'âge de 4 ans à la suite d'une amygdalectomie; d'autres manifestations hémorragiques sont apparues plus tard et de façon fréquente comme des hématomes cutanés au moindre traumatisme et des épistaxis spontanées. A signaler qu'une appendicectomie et des extractions dentaires sous couverture plasmatique se sont déroulées normalement.

Ex. normaux : fibrinogène, T. proth., Tx proth., F.V, F.VII, F.IX, F.XII, T.S., T.G.T. plasmatique.

Ex. perturbés : T.G.T. global : 75" (N : inf. à 10") et sériques perturbés
 T.C. : 25'
 C.P. : 25 % (N : inf. à 20 %)
 F.XI : 6 % et 9 %.

135 - H. 16 ans

Bilan systématique, frère du n° 134.

A aussi présenté une hémorragie anormalement importante après une amygdalectomie, des gingivorragies et des hématomes cutanés complétaient le tableau. Par contre une circoncision à l'âge de 4 mois s'est déroulée normalement, de même qu'une appendicectomie et des extractions dentaires mais sous couverture plasmatique.

Ex. normaux : T.S., T.G.T.sérique, plasmatique et global, fibrinogène, T. Quick, Tx proth., C.P. : 5 % (N : inf. à 20 %), F.V, F.VII, F.VIII, F.XII.

Ex. perturbés : T.C. : 30', Tx de F.XI : 50 %.

136 - F. 10 ans

Bilan systématique, soeur du malade n° 134.

Ne présente que des épistaxis et des hématomes cutanés. Une hernie ombilicale opérée sans complication hémorragique et des extractions dentaires sous injection de plasma se sont déroulées normalement.

Ex. normaux : fibrinogène, T.S., T.G.T. sérique et plasmatique, T. Quick, Tx Proth., F.V, F.VII, F.VIII, F.XII.

Ex. perturbés : T.C. : 25', T.G.T. global : 45" (N : inf. à 10")
 C.P. : 64 % (N : inf. à 20 %), F.XI = 7 % et 13 %.

137 - F. 40 ans, mère des trois enfants

Elle a une tendance au saignement, puisque deux opérations (une amygda-

lectomie et des extractions dentaires) se sont compliquées d'hémorragies, ses règles étaient abondantes. Une appendicectomie sans préparation et une intervention sur un adénome thyroïdien mais sous couverture plasmatique, n'ont pas eu de suites.

Ex. normaux : T.S., T.C. : 16' (N : de 5' à 16'), fibrinogène, T. Quick, Tx proth., T.G.T. global, F.V, F.VII, F.XII.

Ex. perturbés : C.P. : 40 %, F.XI : 42 % et 50 %.

138 - H. 42 ans, père des trois enfants

Il est porteur d'un ulcère gastrique qui saigne, une extraction dentaire s'est compliquée d'une hémorragie. D'autres extractions dentaires, une appendicectomie et une hernie inguinale opérée n'ont jamais eu de suites. Le fibrinogène, le T. Quick, le Tx proth., les F.V, VII et XII sont normaux.

Ex. perturbés : T.C. : 20', T.G.T. global : 12" (N : inf. à 10"), C.P. : 34 %, F.XI : 9 % et 20 %.

Etude familiale

Il s'agit de 3 enfants d'une même fratrie et de leurs parents. Les cas 134 et 136 sont un garçon et une fille à troubles biologiques majeurs probablement homozygotes. Le cas 135 est un garçon dont le taux est plus élevé, il serait plutôt hétérozygote. La mère hétérozygote a un taux de 50 %, le père peut être homozygote (9 %) a moins qu'il s'agisse d'un hétérozygote à grande pénétrance.

- OBSERVATIONS N° 139 à 150 -

TURPINI et Coll.

- Haemat., 1963, 9, 48, 679.
- Quad. Coag., 1966, 11, 133.

12 cas, 2 familles.

Famille 1 :

139 - H. 71 ans

Hospitalisé pour des épistaxis abondantes dans ses antécédents, des extractions dentaires se sont toujours compliquées d'hémorragies.

Ex. normaux : T.S., plaquettes, fibrinogène, s. lacet, R.C., T. Quick, Tx Proth., F.V, F.VII, F.X, F.VIII, F.IX, T.E.G.

Ex. perturbés : T.C. : 16', T. Howell : 132"/90", C.P. : 43" (N : sup. 60"), T.G.T. global, plasmatique et sérique., screening test. F.XI : 28 %.

140 - H. 4 ans 1/2, petit-fils du cas 139

Il a présenté des épistaxis fréquentes.

Ex. normaux : T.C., T.S., plaquettes, fibrinogène, R.C., T. Quick,
Tx proth., T.E.G., F.V, F.VII, F.VIII, F.IX, F.X

Ex. perturbés : T. Howell : 150", C.P. 29", screening test, T.G.T. global,
plasmatique et sérique, F.XI : 22 %.

141 - H., frère du n° 140

N'a présenté que des épistaxis.

Ex. normaux : T.S., plaquettes, fibrinogène, R.C., T. Howell, T. Quick,
Tx Proth., F.V, F.VII, F.VIII, F.IX, F.X, T.E.G.

Ex. perturbés : T.C. : 11', C.P. : 37", T.G.T. global, plasmatique et
sérique. Screening test. F.XI : 18 %.

Famille 2 : 9 cas

142 - F. : Hospitalisée pour une hémorragie labyrinthique avec troubles de
l'équilibre. F.XI : 12 %.

143 - F. : Soeur du cas n° 142, dont l'amygdalectomie s'est compliquée
d'hémorragies. F. XI : 24 %.

144 - H. : Un cousin, il a présenté une hémorragie digestive sans lésion
organique. F.XI : 30 %.

145 - F. : Une cousine qui a présenté des hémorragies après extractions
dentaires. F.XI : 25 %.

146 - F. : Fille du cas 142, n'a présenté que des épistaxis.
F.XI : 18 %.

147 - F. : Fille du cas 142. Epistaxis. F.XI : 38 %.

148 - F. : Nièce du cas 142. Epistaxis. F.XI : 22 %.

149 - H. : Neveu du cas 142. Epistaxis. F.XI : 15 %.

150 - F. : Tante du cas 142, pas d'histoire hémorragique. F.XI : 32 %.

Les cas n° 142, 146 et 149 ont un T.G.T. global perturbé.

Etude familiale

Cette étude rapportée dans le second article fait état de 25
membres sur 3 générations.

- à la 1ère, on retrouve 4 membres sans histoire hémorragique et qui n'ont pu être examinés.

- à la 2ème, on a une fratrie de 5 avec 2 femmes atteintes et probablement une troisième qui a un fils atteint.

Une autre fratrie de la 2ème génération comporte un sujet sain et 1'autre atteint.

Une 3ème fratrie comporte 2 femmes au taux normal et une 3ème qui est atteinte.

- à la 3ème génération, dans 4 petites fratries, on relève un sujet atteint dans 3 fratries sur 4. Il s'agit d'un homme et 3 femmes.

- OBSERVATIONS N° 151 à 153 -

TODD et Coll.

- Thromb. Diath. Haem., 1964, 11, 1/2, 187.

3 cas, 1 famille.

L'auteur rapporte 3 cas de déficit en F.XI sans aucun signe hémorragique. Ce sont les 3 membres d'une même famille : la mère et ses deux enfants (un garçon et une fille).

151 - F. La mère

T.C. : 18' (N : 8')

C.P. : 85 % (N : inf. à 10 %)

T. Howell : 6' (N : 2')

T.T.H. : 30' (N : 13')

T.G.T. global, plasmatique et sérique perturbés.

Le Tx proth., le F.II, VII, X, VIII, IX et XII sont normaux.
(ils le sont aussi pour le n° 152 et 153).

152 - H.

T.C. : 24'

C.P. : 40 %

T. Howell : 2'30"

T.T.H. : 30'

T.G.T. global et sérique perturbés (le T.G.T. plasmatique est normal).

153 - F.

T.C. : 19'

C.P. : 40 %

T. Howell : 4'30"

T.T.H. : 30'

T.G.T. global et sérique perturbés (le T.G.T. plasmatique est normal).

Il n'y a pas de correction mutuelle des troubles de la coagulation entre les 3 patients.

Tous les troubles de la coagulation sont corrigés par du sérum normal et du plasma sulfaté.

Les plasmas des trois malades corrigent les troubles de la coagulation d'un hémophile A et d'un hémophile B, de malade atteint de déficit en F.X, en F.XII, mais ne corrigent pas les troubles d'un malade atteint de maladie de ROSENTHAL.

— OBSERVATIONS N° 154 à 197 —

LEIBA et Coll.

- Brit. J. Haem., 1965, 11, 654.

44 cas dans 10 familles, toutes d'origine juive.

1ère famille

154 - H. 12 ans

Il a présenté des hémorragies abondantes après des extractions dentaires.

Ex. normaux : Tx proth., T.C. : 7'.

Ex. perturbés : C.P. : 17" (N : sup. 22")

T.G.T. global, T.C.K. : 91" (N : 55")

F.XI : 30 %.

155 - F., mère du 154

Elle a présenté des complications hémorragiques postopératoires et après des accouchements.

F.XI : 20 %.

2ème famille

156 - H. 19 ans

Son déficit a été découvert lors d'un bilan systématique.

Ex. normaux : T.C., Tx proth., T.G.T.

Ex. perturbés : C.P. : 18"

T.C.K. : 2'30"

F.XI : 1 %

157 - H., père du 156 : F.XI : 23 %.

158 - F., mère du 156 : F.XI : 38 %

159 - F., soeur du 156 : F.XI : 10 %.

Etude familiale

Les parents sont cousins germains, sans histoire hémorragique.

3ème famille

160 - H. 43 ans

Tendance hémorragique avec des épistaxis et des hémorragies postopératoires (extractions dentaires, ongle incarné).

Ex. normaux : T.C., Tx proth.

Ex. perturbés : C.P. : 19", T.C.K. : 2', T.G.T.
F.XI : 8 %.

161 - H., frère du 160

Complications hémorragiques après des extractions dentaires.
F.XI : 7 %.

162 - F., cousine du côté maternel

Ménorragies et complications hémorragiques après des extractions dentaires. F.XI : 40 %.

163 - H., cousin du 160

Complications hémorragiques après une amygdalectomie. F.XI : 58 %.

164 - H., un autre cousin du 160

Complications hémorragiques après une extraction dentaire. F.XI : 59 %.

165 - F., nièce du 160

Complications hémorragiques après adénoïdectomie. F.XI : 58 %.

Etude familiale

Les parents du 160 sont cousins germains, il existe chez la mère un oncle et une tante avec tendance hémorragique.

4ème famille166 - H. 52 ans

Hématurie et complications hémorragiques postopératoires (extractions dentaires, ongle incarné).

Ex. normaux : T.C., C.P., Tx Proth., T.G.T.

Ex. perturbés : C.P. : 15", T.C.K. : 2'
F.XI : 15 %.

167 - H., frère du 166

Epistaxis, complications hémorragiques après une extraction dentaire.
Une cure de hernie inguinale s'est déroulée normalement.
F.XI : 20 %.

168 - H., cousin germain du 166

Epistaxis et complications hémorragiques postopératoires (extraction dentaire, ongle incarné). F.XI : 18 %.

169 - F., une nièce, fille du 168

Pas d'histoire hémorragique. F.XI : 58 %.

Etude familiale

Notion de saignement chez les parents du n° 166, une nièce non étudiée présente des épistaxis.

5ème famille170 - H. 60 ans

Hématurie et complications hémorragiques après des extractions dentaires.

Ex. normaux : T.C., T.G.T. et Tx Proth.

Ex. perturbés : C.P. : 18", T.C.K. : 1'7". F.XI : 10 %.

171 - H., fils du 170

Complications hémorragiques après amygdalectomie et lors de petites coupures. F.XI : 48 %.

172 - H., petit-fils du 170

A subi une adénoïdectomie sous couverture plasmatique, sans complication.
F.XI : 40 %.

173 - H., frère du 170

Complications hémorragiques après une extraction dentaire. F.XI : 38 %.

174 - H., neveu du 170

Epistaxis. Une extraction dentaire s'est déroulée normalement.
F.XI : 20 %.

Etude familiale

Les parents du n° 170 sont cousins germains, et il existe une notion de saignement chez eux.

6ème famille175 - F. 27 ans

Complications hémorragiques du post-partum et après des extractions dentaires. F.XI : 4 %.

176 - H., oncle du 175

Complications hémorragiques après une extraction dentaire. F.XI : 40 %.

177 - H., cousin du 175

Pas d'histoire hémorragique. F.XI : 30 %.

178 - F., tante du 175

Métrorragies et complications hémorragiques après des accouchements.
F.XI : 30 %.

179 - H., un autre cousin du 175

Complications hémorragiques après des extractions dentaires. F.XI : 50 %.

180 - H., un autre cousin du 175

Pas d'histoire hémorragique. F.XI : 55 %.

Etude familiale

Caractérisée par la très grande fréquence de la consanguinité. La mère du n° 175 a présenté des hémorragies après des extractions dentaires.

7ème famille181 - F. 48 ans

Complications hémorragiques postopératoires : amygdalectomie, adénoïdectomie, appendicectomie, cure de hernie inguinale et extractions dentaires.

Ex. normaux : T.C., Tx proth.

Ex. perturbés : C.P. : 17", T.C.K. : 1'8", F.XI : 5 %.

182 - F., fille du 181

Ménorragies abondantes et prolongées. F.XI : 59 %.

183 - F., nièce du 181

Pas d'histoire hémorragique. F.XI : 50 %.

Etude familiale

Le père et un frère du n° 181 présentent une histoire hémorragique.

8ème famille184 - F.

Complications hémorragiques postopératoires (extractions dentaires, lithiase rénale).

Tx. proth. Normal.

Ex. perturbés : T.C. : 19', C.P. : 18", T.C.K. : 2'5", T.G.T.

F.XI : 10 %.

185 - H., frère du 184

Complications hémorragiques postopératoires (extractions dentaires, cure de hernie inguinale). F.XI : 50 %.

186 - H., fils du 184

Pas d'histoire hémorragique. F.XI : 58 %.

187 - F., fille du 184

Pas d'histoire hémorragique. F.XI : 22 %

188 - H., fils du 184

Pas d'histoire hémorragique. F.XI : 35 %.

9ème famille189 - F. 46 ans

Complications hémorragiques après chaque extraction dentaire, et après chaque accouchement.

Tx proth. Normal.

Ex. perturbés : T/C/ : 16', C.P. : 16", T.C.K. : 1'31", T.G.T.

F.XI : 12 %.

190 - F., mère du 189

Complications hémorragiques du post-partum. F.XI : 40 %.

191 - H., frère du 189

Complications hémorragiques postopératoires (adénoïdectomie, extractions dentaires). F.XI : 40 %.

192 - H., neveu du 189

Complications hémorragiques après une adénoïdectomie. F.XI : 30 %.

193 - H., fils du 189

Pas d'histoire hémorragique. F.XI : 40 %.

194 - F., fille du 189

Pas d'histoire hémorragique. F.XI : 46 %.

10ème famille195 - F.

Hémorragie rétinienne.

Ex. normaux : T.C., T.G.T., Tx proth.

Ex. perturbés : C.P. : 18", T.C.K. : 1'2", F.XI : 10 %.

196 - H., père du 195

Complications hémorragiques postopératoires (extractions dentaires, cure de hernie inguinale). F.XI : 45 %.

197 - H., fils du 195

Pas d'histoire hémorragique. F.XI : 45 %.

Etude familiale

Les parents du n° 195 sont cousins germains, la mère présente une tendance hémorragique, mais n'a pu être étudiée.

- OBSERVATIONS N° 198 à 204 -

HILGARTNER

- J. Ped., 1965, 66, 4, 747.
- J. Thor. Card. Surg., 1965, 49, 6, 974.

7 cas, 5 familles.

L'auteur rapporte 3 cas de déficits congénitaux en F.XI dépistés à la naissance.

198 -

Le premier a présenté une hémorragie rectale au 1er jour de la vie. Le bilan de coagulation a été effectué au 3ème jour.

Ex. normaux : Tx proth., F.VII, F.VIII, F.IX.

Ex. perturbés : F.XI : 24 %, il est remonté à 28 % le 14ème jour et a atteint une valeur normale (101 %) au 6ème mois.

Pas d'étude familiale.

199 -

Après un accouchement au forceps, l'enfant a présenté une hémorragie rectale au 4ème jour. Le dosage de F.XI effectué au 12ème jour montrait un taux à 58 % qui peut être considéré comme normal. Il est dommage qu'on n'ait pas eu le dosage du 4ème jour. Pas d'étude familiale.

200 -

Le troisième a présenté une hématomérose et des ecchymoses des M.S., le 1er jour de la vie et durant 4 jours. L'injection de vit. K. n'arrête pas l'hémorragie.

Un bilan fait au 5ème jour montre une C.P. perturbée, corrigée par du plasma d'hémophile A, d'hémophile B, mais non par du plasma déficitaire en F.XI.

Le T.G.T. était à la limite de la normale.

F.XI : 23 %.

Pas d'étude familiale.

201 - F. 9 ans

Bilan préopératoire d'un canal artériel.

Epistaxis et complications hémorragiques postopératoires comme antécédents (amygdalectomie, adénoïdectomie).

T.C. : 14'30", F.XI : 54 %.

Pas d'étude familiale.

202 - F. 9 ans

Hospitalisée pour une cardiopathie cyanogène.

Comme antécédents : ecchymoses aux moindres chocs, et complications hémorragiques postopératoires (amygdalectomie, adénoïdectomie).

Les investigations paracliniques ont montré une sténose de l'artère pulmonaire, un coeur à droite, un shunt D-G, une aorte antérieure par rapport à l'artère pulmonaire et une agénésie de la V.C.I.

Ex. normaux : plaquettes, T. Quick, F.V.

Ex. perturbés : hématokrite : 74 %

Hb : 24,5 g/l

Tx proth. : 42 %

F.VII : 30 %

Fibrinogène : 1,35 g/l

T. céphaline : 2'22" (N : 45 ")

T.G.T. global

F.XI : 22 %.

203 - F., mère du 202

A présenté des complications hémorragiques postopératoires. F.XI : 38 %.

204 - H., père du 202

A, lui aussi, présenté des complications hémorragiques postopératoires. F.XI : 45 %.

Etude familiale :

Deux soeurs du n° 202 sont saines. Le taux de leur F.XI est de 120 %.

— OBSERVATION N° 205 —

PHILLIPS

- Annals Surg., 1965, 162, 37.

205 - F. 43 ans

Hospitalisée pour une biopsie du sein, a une tendance hémorragique dont le début remonte à 6 ans, après une amygdalectomie, et une extraction dentaire, en plus elle présente des épistaxis fréquents, des gingivorragies et des ecchymoses au moindre traumatisme.

A 30 ans, un curetage de la cavité utérine s'est compliqué d'une hémorragie anormalement importante, alors que deux avortements n'ont pas eu de suites hémorragiques.

Ex. normaux : T.G.T., T.S.

Ex. perturbés : T.C. : 33', T. céphaline : 2'34" (N : inf. à 1'40")

C.P. : 13", F.XI : 4 %.

Après la biopsie (sous couverture plasmatique), un hématome volumineux de la paroi s'est développé, et un saignement est apparu au niveau de la cicatrice.

Un mois plus tard, la malade présente des rectorragies dues à des polypes rectaux, dont l'ablation sous couverture plasmatique s'est déroulée normalement ; 3 semaines plus tard, récurrence des rectorragies, l'examen du rectum ne montre aucune anomalie.

Pas d'étude familiale : d'ailleurs absence de tendance hémorragique dans la famille.

— OBSERVATION N° 206 —

BENNET

- The Lancet, 1966, oct, 1, 731.

206 - H. 70 ans

Hospitalisé pour une hématurie post-traumatique. Il est de descendance juive, et son F.XI est à 4 %.

Une vérification anatomique du rein après une injection de plasma s'est déroulée normalement.

Pas d'antécédents hémorragiques.

Pas d'étude familiale.

— OBSERVATION N° 207 —

HAYET et PIGUET

- Article inédit, 1966.

207 - H. 25 ans

d'origine kabyle, son déficit a été découvert lors d'un bilan avant une extraction dentaire.

Ex. normaux : T.S., plaquettes, Tx proth., fibrinogène,
T.G.T. plasmatique et sérique.

Ex. perturbés : C.P. : 13" (N : 50")

T.G.T. global

T.E.G.

T. céphaline sup. à 4' corrigé par du plasma de déficit en F.XII qui le ramène à 70".

Le sang du cas n° 207 ne corrige pas les troubles de la coagulation d'un malade atteint de maladie de Rosenthal.

Pas d'étude familiale.

- OBSERVATIONS N° 208 à 211 -

NOSSEL et Coll.

- Brit. J. Haem., 1966, 12, 133.

4 cas, 1 famille.

208 - F. 44 ans

d'origine juive.

Hématomes et saignements anormaux après de petits traumatismes. Elle a en outre présenté des complications hémorragiques postopératoires (1 curetage utérin, une hystérectomie, une incision d'un abcès mammaire, des extractions dentaires et une appendicectomie). Une amygdalectomie s'est compliquée d'une hémorragie durant deux semaines et stoppée par des transfusions de sang total. Les règles étaient abondantes; 3 accouchements et une cholécystectomie (après injection de plasma) se sont déroulés normalement.

Ex. normaux : T.S., plaquettes, Tx proth., F.V, VIII, IX, S, fibrinogène.

Ex. perturbés : T.C. : 11'30" (témoin : 4')

C.P. : 32 % (N : inf. 20 %)

T.G.T. global, plasmatique et sérique.

F.XI : 2 %.

209 - H., fils du 208 : F.XI : 39 %.210 - H., fils du 208 : F.XI : 50 %.211 - H., fils du 208 : F.XI : 56 %.

- OBSERVATIONS N° 212 à 215 -

EDSON et Coll.

- Thromb. Diath. Haem., 1967, 18, 3/4, 342.

4 cas, 1 famille.

212 - F. 18 ans

Vue pour un bilan préopératoire.

Aucun antécédent hémorragique : des extractions dentaires se sont toujours déroulées normalement et une plaie de la cheville s'est cicatrisée sans problème.

Ex. normaux : T.S., plaquettes, F.V, VII, VIII, IX, X, XII, II.
Fibrinogène, T. Quick.

Ex. perturbés : T.C.K. : 3'9" (N : 35")

T.G.T. global

F.XI : inf. 1 %.

Le T.C.K. et le T.G.T. sont corrigés par du sérum normal du plasma sulfaté, du plasma de déficit en F. Fletcher et du plasma de déficit en F.XII.

213 - F., mère du 212

A présenté des complications hémorragiques à chaque accouchement.
T.C.K. : 50"8. F.XI : 41 %.

214 - H., père du 212

N'a pas d'histoire hémorragique.
T.C.K. : 48"6. F.XI : 45 %.

215 - H., frère du 212

N'a pas d'histoire hémorragique.
T.C.K. : 43"6. F.XI : 50 %.

— OBSERVATION N° 216 —

OLLIVIER et Coll.

- Presse Med., 1968, 76, 45, 2161.

216 - F. 42 ans

Vue pour un bilan préopératoire d'un cancer du sein.

Antécédents : hématomes cutanés aux moindres chocs. Complications hémorragiques postopératoires (amygdalectomie, appendicectomie, hystérectomie).

Ex. normaux : T.S., plaquettes, T. Quick, fibrinogène, T.G.T. plasmatique, F.VIII.

Ex. perturbés : T.S. trouvé une fois à 10'

T.C. entre 17' et 30'

C. céphaline : 2(5" (N : 40")

C.P. : 14" (N : 25")

T.E.G.

T.G.T. global et sérique corrigés par du plasma d'hémo-
phile A et d'hémophile B.

F.XI : 5 % et 10 %.

Pas d'étude familiale.

— OBSERVATIONS N° 217 à 220 —

PURCELL et Coll.

- Obst. Gynec., 1970, 35, 1, 69.

4 cas, 1 famille d'origine juive.

217 - F. 45 ans

Hospitalisée pour un curetage utérin.

Antécédents : complications hémorragiques postopératoires (amygdalectomie, adénoïdectomie, extractions dentaires).

A signaler que deux curetages utérins, deux accouchements et une laparotomie se sont déroulées normalement.

6 jours après le curetage, apparition d'hémorragies que des transfusions de sang ne réussissent pas à stopper. Une hystérectomie est alors effectuée au 8ème jour, qui s'est compliquée d'hémorragies arrêtées par des transfusions de plasma.

Ex. normaux : T.S., T.C., F.V, VIII, IX.
Plaquettes, fibrinogène.

Ex. perturbés : T. céphaline : 70"
T.G.T. global
F.XI : 8 %.

218 - F., sœur du 217

A présenté une complication hémorragique à la suite d'un curetage utérin.
F.XI : 32 %.

219 - F., sœur du 217

A présenté des complications hémorragiques postopératoires (amygdalectomie, adénoïdectomie, appendicectomie). F.XI : 30 %.

Un curetage utérin effectué à l'âge de 36 ans s'est déroulé normalement.

220 - F., mère du 217

Pas d'histoire hémorragique. F.XI : 56 %.

- OBSERVATION N° 221 -

DUBE et Coll.

- Haemophilia Excep. Med., 1973, p. 280.
Ala Denson Ed.

221 - H., 36 ans

Originaire de l'Inde.

Antécédents : complication hémorragique postopératoire (hydrocèle).

Ex. normaux : T.C., plaquettes, T. Quick.

Ex. perturbés : T.S. : sup. à 15'
T.C.K. : 52"
C.P. : inf. à 10 %.

Le T.G.T. global est corrigé par du sérum normal et du plasma adsorbé sur $Al(OH)_3$.

— OBSERVATIONS N° 222 et 223 —

MARIE et Coll.

- Revue de Stomatologie, 1973, 74, 5, 410.

2 cas, 2 familles.

222 - F. 21 ans

Vue avant des extractions dentaires, parce qu'un bilan de coagulation sommaire avait montré une hypocoagulabilité du T.E.G. et un allongement du T.C.K.

Ex. normaux : T.S., T.C. (8'), T. Quick, T. thrombine, fibrinogène, plaquettes.

Ex. perturbés : T.C.K. : 49" (T : 37") et 55" (T : 38").
F.XI à 30 %.

Les extractions dentaires ont été faites sans préparation et n'ont eu aucune suite hémorragique.

Pas d'étude familiale.

223 - H. 50 ans

Vu pour un bilan avant des extractions dentaires.

Comme antécédents hémorragiques :

- à 25 ans, hémorragie après des extractions dentaires,
- à 36 ans, intervention très hémorragique sur une hydrocèle,
- à 46 ans, apparition d'épistaxis abondantes.

A signaler qu'à 31 ans, une appendicectomie et des extractions dentaires se sont déroulées sans incident hémorragique.

Ex. normaux : T.S., T.C. (8'30"), Tx proth., t. thrombine, fibrinogène.

Ex. perturbés : T.C.K. : 98" (t : 38"), C.P. : 19", T.E.G. hypocoagulable
F.XI + XII : 10 %.
F.XI : 3 %.

Les extractions dentaires ont été effectuées sous couverture plasmatique et il n'y a pas eu de complications hémorragiques.

Pas d'étude familiale.

- OBSERVATIONS N° 224 à 231 -

SAADA

- Thèse Université de Paris V. Necker enfants malades, 1974.

7 cas, 3 familles.

1ère famille : 1 cas224 - H. 23 ans

Séminariste, né en Israël ; il a été hospitalisé pour une cure de hernie inguinale, et découverte du déficit lors d'un bilan systématique pré-opératoire. Le malade n'a aucun antécédent hémorragique.

Ex. normaux : T.S., T. Quick, T. Thrombine, fibrinogène, F.VIII, F.IX, F.XII.

Ex. perturbés : T.C. : 40'

T.E.G. : r = 54 mm (N = 18 mm)

k = 22 mm (N = 6 mm)

r + k = 76 mm

T.C.K. : 105" (N : 35")

C.P. : 47 % (N : 100 %)

Le T.C.K. du malade est corrigé par du plasma déficitaire en F.XII, qui le ramène à 65", mais un plasma déficitaire en F.XI ne corrige pas le T.C.K. du malade.

Taux de F.XI : 7 %.

L'opération a été effectuée sous couverture plasmatique sans aucune complication.

Pas d'étude familiale.

2ème famille225 - H. 69 ans

Vu pour un bilan de coagulation avant des extractions dentaires. Le malade est connu comme porteur du déficit en F.XI.

Son histoire est émaillée d'épisodes hémorragiques surtout postopératoires (après extractions dentaires, lors d'une appendicectomie et lors d'une intervention sur une hydrocèle) ayant nécessité toutes des transfusions. En plus ce malade présente fréquemment des épistaxis et une fois une hémorragie du carrefour pharyngo-latynge, à 34 ans une petite coupure du doigt a saigné abondamment.

A 66 ans une adénomectomie prostatique sous couverture plasmatique s'est déroulée normalement.

Bilan : T.C.K. : 83" (témoin : 39"5)

T.E.G. : r = 31 mm

k = 12,5 mm

$$\begin{aligned} r + k &= 43,5 \text{ mm} \\ a_m &= 60 \text{ mm} \end{aligned}$$

Taux de F.XI : inf. à 10 %.

Le malade est décédé à l'âge de 72 ans. Il avait un anévrysme de l'aorte descendante, et une angine de poitrine.

226 - H.

Un frère, qui présente des antécédents hémorragiques avec des épistaxis et un épisode de saignement important et prolongé lors d'une coupure accidentelle de l'oreille.

Le sujet est sous anti-coagulant pour un trouble du rythme cardiaque, et le traitement est bien supporté.

Bilan : T.C. 11'30", T.C.K. : 84"/36", T.E.G. : hypocoagulable,
F.XI : 22 %
La C.P. (29") et le taux de prothrombine (60 %) sont normaux.

227 - F.

Une nièce, sans antécédent hémorragique. Son bilan montre :

T.C. : 10'30", R.S. : normal, T.E.G. : hypocoagulable,
C.P. : 28" normale, T.C.K. : 51"/35".
F.XI : 50 %.

Etude familiale

Une soeur du 226 qui présente des épistaxis, et qui a saigné après des extractions dentaires, a subi un bilan de coagulation, mais sans dosage du F.XI, son bilan est très nettement perturbé :

T.C. : 15', T.E.G. : hypocoagulable, T.C.K. : 105"/70".
Le F.XI n'a pas été dosé.
Le T.S. et le taux de prothrombine sont normaux.

Un neveu, avec un F.XI à 65 % a fait des hémorragies après une extraction dentaire ; son T.C. est à 8'30", son T.C.K. est à 44"/36", et son T.E.G. est hypocoagulable.

Un fils, sans histoire hémorragique, a un bilan quelque peu perturbé : F.XI : 60 %, T.C. : 9'30", T.C.K. : 55"/35", C.P. : 30".

Une fille, avec un taux de F.XI à 80 % fait des hématomes volumineux après des traumatismes légers.

Un autre fils a un bilan normal.

3ème famille

228 - F. 70 ans

Hospitalisée pour un décollement de la rétine, et le bilan systématique a montré des anomalies.

Dans ses antécédents, on retrouve une tendance hémorragique nette avec

des hématomes cutanés au moindre traumatisme, des accidents hémorragiques de la dent de sagesse, des hémorragies du post-partum et du post-abortionum, des hématomes spontanés des M.S. et une ablation très hémorragique, d'un polype du col de l'utérus.

Ex. normaux : T.S., T.C., T. Thrombine, R.C., pas de S. du lacet.

Ex. perturbés : C.P. : 20" (N : sup. à 25")

T.C.K. : 70"/36"

T.E.G. : -r = 35 mm

-k = 13 mm

-am = 53 mm

F.XII : 60 %

F.XI : 12 %

Epreuves de correction :

	T.C.K. classique	T. céphaline-XI _a
témoin	35"	32"
hémophile A	80"	65"
malade n° 228	70"	35"

229 - 230 - F., 10 et 7 ans

Deux petites filles : la première a 10 ans, son T.C.K. est à 38" (t : 34") et son F.XI est à 60 %.

La deuxième a 7 ans, elle a une tendance hémorragique modérée ; son T.C., son T.S. et ses plaquettes sont normaux. Son T.C.K. est allongé : 42" (t : 34") et son F.XI est à 40 %.

231 - F. 20 ans

Bilan préopératoire d'une amygdalectomie. Elle se plaint d'ecchymoses provoquées et de saignement important après de petites coupures. Un bilan à l'âge de 16 ans avait montré un F.XI à 30 %.

Dernier bilan : T.C.K. : 49"/37" et F.XI : 30 %.

Etude familiale

La grand-mère paternelle serait morte d'un accident hémorragique.

- OBSERVATIONS N° 232 à 234 -

PICO-PASCUAL

- As. Esp. Hemat. Hémoder. Santa-Cruz, 1975.

3 cas, 1 famille.

232 - F.

Vue pour un bilan d'une diathèse hémorragique, qui comportait des épis-

taxis très fréquentes et très abondantes, des complications hémorragiques postopératoires (extractions dentaires) et après des accouchements.

F.XI = entre 0 % et 2 %.

Les F.VIII, IX et XII sont normaux.

233 et 234, parents du 232

Ils sont cousins germains. Leur taux de F.XI est entre 30 % et 50 %.

— OBSERVATIONS N° 235 à 240 —

INGRAM et Coll.

- Acta Haemat., 1976, 55, 48, 52.

6 cas, 1 famille.

235 - F. 45 ans

Bilan de coagulation chez une femme qui a une tendance hémorragique nette : complications hémorragiques postopératoires (extractions dentaires, prolapsus, intervention sur un sein) et ménorragies.

T.C.K. : 48"4 (N : 36")

F.XI : 5 % et 9 %.

236 - F., fille du 235 : F.XI : 29 %.

237 - H., fils du 235 : F.XI : 29 %.

238 - F., fille du 235 : F.XI : 25 %.

239 - H., père du 235 : F.XI : 46 %.

240 - F., mère du 235 : F.XI : 50 %.

Etude familiale

Les parents du 235 sont cousins-germains.

- OBSERVATIONS N° 241 à 305 -

CONRAD

- Ann. Int. Med., 1965, 62, 885.

L'auteur rapporte 65 cas de déficit en P.T.A.

Clinique :

Sur les 65 malades, 22 ont été découverts lors de l'étude familiale

- 32 ont présenté des ecchymoses,
- 16 des hémorragies spontanées (gingivorragies, épistaxis...)
- 5 une hémorragie ou un hématome après une vaccination,
- 7 des hémorragies post-traumatiques,
- 25 des hémorragies post-opératoires, dont 12 après des extractions dentaires.

Biologie :

La numération plaquettaire a toujours été normale.

Le T.S. a été trouvé allongé chez 5 malades.

9 malades avaient un taux de prothrombine entre 45 % et 65 %.

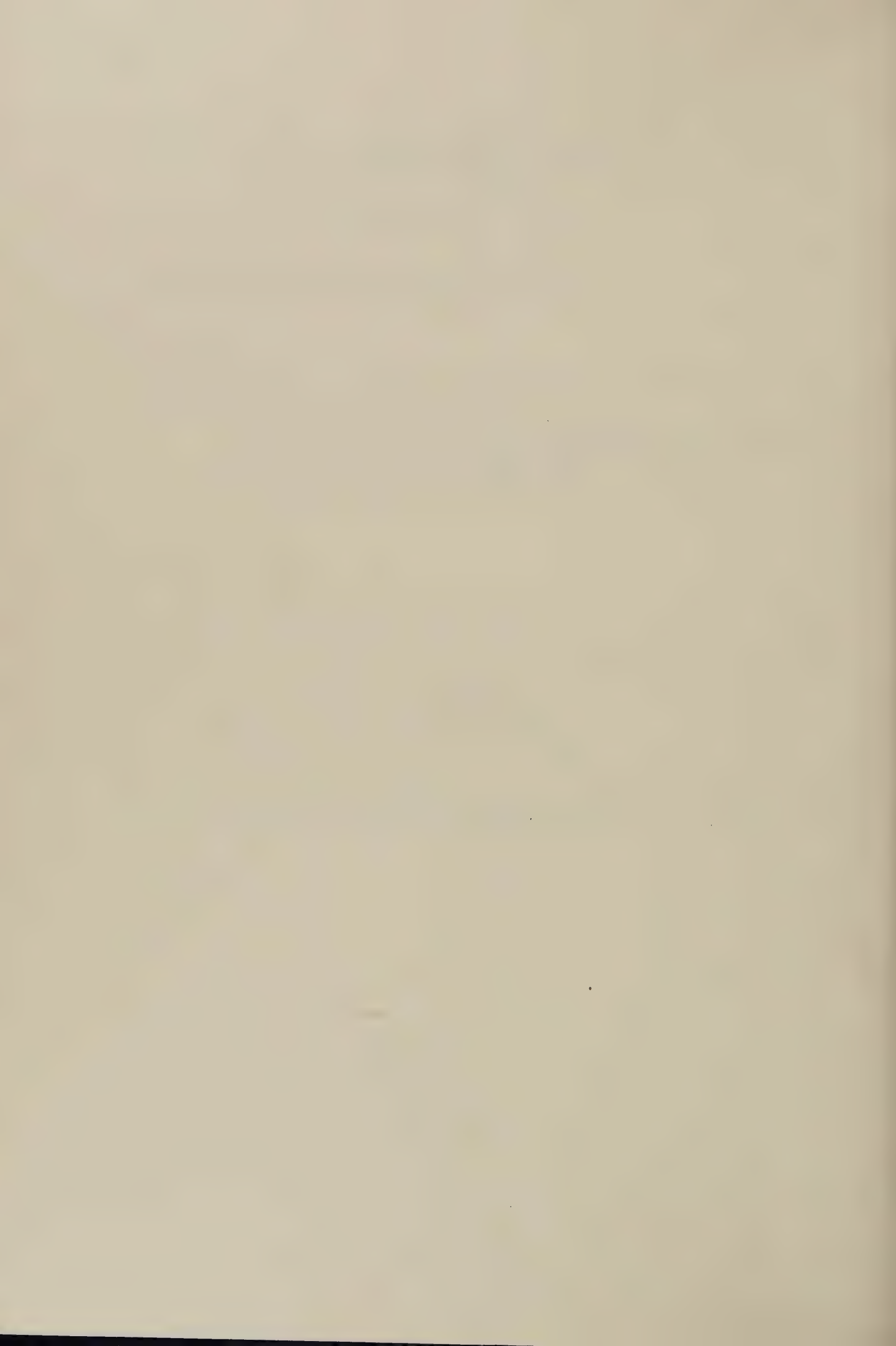
Le T.C. était allongé chez 12 malades sur 56.

Le T. Céphaline était perturbé chez 8 malades sur 15
(allant de 98" à 172") (N : inf. à 90").

La C.P. est perturbée chez 4 malades sur 15 (toujours inf. à 20").

Le T.G.T. a été trouvé perturbé chez les 65 malades, les T.G.T. sérique et plasmatique ont toujours été normaux.

— CHAPITRE IV —



— OBSERVATIONS LYONNAISES —

N° 306 à 315

Ces observations comportent 4 cas princeps de déficit en F.XI répartis dans 4 familles différentes, et 6 cas découverts grâce à l'étude familiale.

- L'observation n° 306 se rapporte à un hémophile suivi depuis longtemps, mais dont le déficit en F.XI a été trouvé lors d'un dosage systématique du F.XI dans le cadre d'un bilan préopératoire.

- L'observation n° 307 concerne une malade dont le déficit a été découvert lors d'un bilan préopératoire.

- L'observation n° 310 se rapporte à un jeune garçon dont un bilan, motivé par des hémorragies après des extractions dentaires, et effectué au Laboratoire du Centre Régional de transfusion sanguine de Lyon (Dr VITTOZ) a montré des troubles importants de la coagulation.

- L'observation n° 315 provient du service d'Urologie (Dr DURAND Hôpital Antiquaille) et concerne un homme de 67 ans dont le déficit a été découvert lors d'un bilan préopératoire.

lère famille

306 - Henri ZER..., né le 13.9.41 à Valenciennes.

Il est fils unique, et les manifestations hémorragiques sont apparues à l'âge de 19 ans lors d'une extraction dentaire, qui s'est compliquée d'une hémorragie importante durant 3 jours. Le malade aurait eu mal à la cheville sans qu'on ait pu préciser l'origine exacte. A signaler que des ecchymoses se développent facilement au moindre choc.

Un bilan effectué le 27.4.66 a montré :

Ex. normaux : T.S. : 3', Tx proth. : 84 %, fibrinogène, R.C. et F.S.F.
T.G.T. plasmatique.

Ex. perturbés : T.C. : 19' et 27'
T. Howell : 8'50"/2'30"
T. Thrombine : 14"/15"
T.T.H. : hypocoagulable
T.E.G. : - r = 40 (N = 20)
 - k = 30 (N = 90)
 -amx = 257
T.G.T. global et sérique
C.P. : 15" après 5 h.
 30" après 24 h.
F.VIII : 12 %
F.IX : 35 %

Et le malade est considéré comme porteur de l'hémophilie A et B. Des bilans effectués tous les ans confirmaient ce diagnostic.

Le 8.11.68, le malade est appendicectomisé sous couverture de fractions anti-hémophiliques sans incidents hémorragiques.

Son bilan d'entrée montrait :

T. Quick : 18"/18", plaquettes : 129 000, Tx Proth. : 100 %, fibrinogène : 2,75 g/l, T. Thrombine : 20"/20". T.G.T. plasmatique normal.

Et des examens perturbés :

T.C. : 36' et 45'
T. Howell : 3'30"/2'20"
C.P. : 20" après 5 h. et 30" après 24 h.
T.T.H. : hypocoagulable
T.E.G. : hypocoagulable : - r = 31
 - k = 19
 - amx = 79
T.G.T. global et sérique.

En janvier 1976, il est hospitalisé à l'hôpital de la Croix-Rousse pour y subir des extractions dentaires. On refait donc un bilan systématique qui montrait à peu près toujours les mêmes anomalies (M. THOUVEREZ).

Ex. normaux : T.S. : 2'30", plaquettes : 324 000, R.C., Tx Proth. : 87 %, fibrinogène : 3 g/l, Tx F.XII : sup. à 100 %.

Ex. perturbés : T.C. : 45', T. Howell : 4'/2', C.P. : 50" après 5 h et 24h
T. Thrombine : 18"/20", T. Céphaline : 1'50"/40"
T.E.G. : hypocoagulable : -r = 63 (N = 14-20)
 -k = 40 (N = 5-7)

-Am = 20 (N = 54- 64)

-Emx = 25 (N = 117-178)

F.VIII : 40 %, F.IX : 70 %, F.XI : moins de 1 %.

Les extractions se font sous couverture plasmatique sans complications hémorragiques. Les taux des différents facteurs sont alors après transfusions de plasma : F.VIII : 90 %, F.IX : 75 %, F.XI : 10 %.

Pas d'étude familiale.

2ème famille

307 - Mme ALA... Yvette, née le 31.8.47, mariée, une fille.

On ne note rien de marquant dans ses antécédents héréditaires et personnels.

Elle est hospitalisée le 5 avril 1975 pour un syndrome abdominal aigu dû à une rupture d'un kyste ovarien. L'indication opératoire en urgence étant posée, son bilan de coagulation du 5 avril (M. THOUVEREZ) montrait alors :

- des examens normaux : plaquettes, T.C., fibrinogène, T.E.G.,
T. Thrombine

F.VIII	:	sup. à 100 %
F.IX	:	sup. à 100 %
F.II	:	60 %
F.VII-X	:	80 %
F.V	:	100 %
F.XII	:	80 %
F.XIII	:	100 %

- et des examens perturbés :

- . T.C. : 30'
- . T. Howell : 7'30"/2'
- . C.P. : 10" après 24 heures.
- . T.G.T.

t	83"	53"	23"
G	63"	30"	24"
P	82"	60"	32"
S	63"	32"	21"

- T. Céphaline supérieur à 2'/40"

- F.XI : 10 %.

La malade est alors opérée après des transfusions de plasma, sans aucun incident hémorragique. Son taux de F.XI est remonté à 45 % le jour de l'opération et à 80 % le lendemain.

Son bilan de coagulation s'était complètement normalisé avec :

un T. Howell : 2'05/2' une C.P. : 1'50" après 5 h.
et un t. céphaline : 49"/41"

et un nouveau bilan effectué 8 jours après l'opération montrait à nouveau des perturbations :

- T.C. : 17'
- T. Howell : 3'30"/1'50"
- C.P. : 30" après 24 h.
- T. Céphaline supérieur à 2'/40"
- F.XI : 8 % : c'est à peu près le taux trouvé lors du premier bilan (10 %).

308 - Mme HER... *Jacqueline, soeur du cas n° 307*

Pas d'antécédents hémorragiques.

Son bilan était presque normal :

- plaquettes : 241 000
- T.C. : 12'30"
- T. Howell : 2'05"/1'50"
- C.P. : 1' après 5 h.
- Fibrinogène : 2,30 g/l
- T. céphaline : 60"/42"
- T.E.G. normal

Mais son F.XI était abaissé à 40 %.

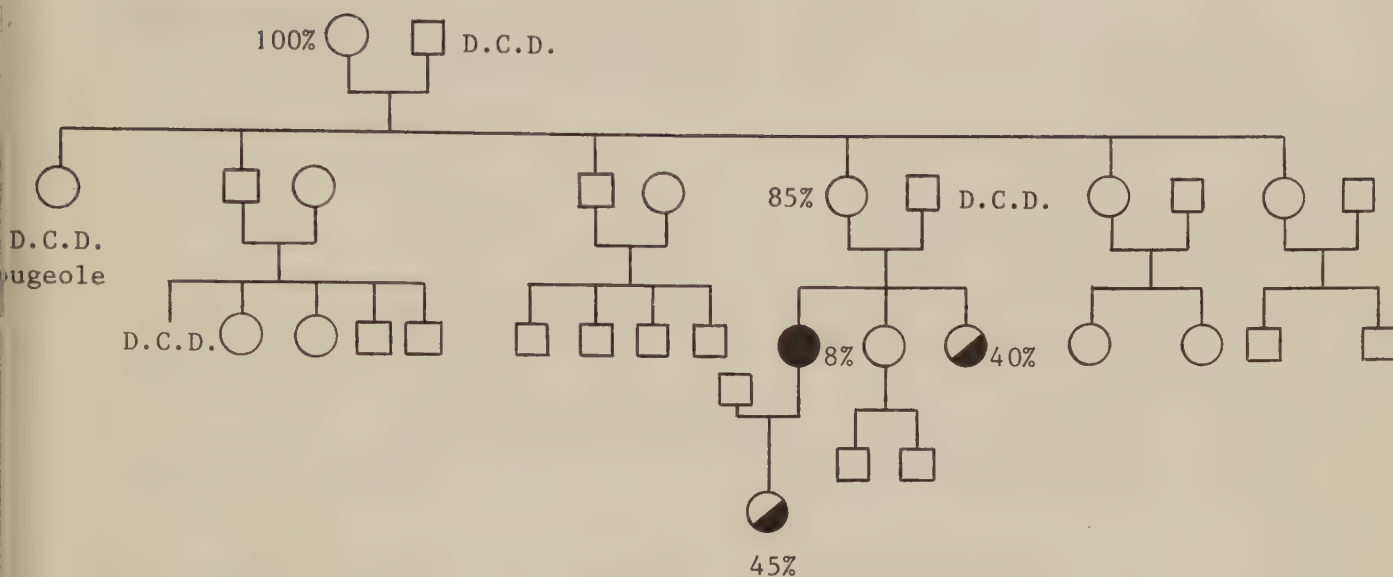
309 - Mlle ALA... *Audray, fille du cas n° 307*

Pas d'antécédents hémorragiques.

Son bilan de coagulation ne montrait pas de grosses perturbations.

- T.C. : 8'
- : normal
- T. Howell : 2'20"/2'
- C.P. : 20" après 5 heures
- Fibrinogène : 2,5 g/l
- T. Céphaline : 55"/40"
- T.E.G. normal,

et son F.XI était à 45 %.

Etude familiale

- La grand-mère du cas n° 307 a un bilan normal :

plaquettes : 182 000
 T.C. : 10'
 T. Howell : 2'15"/2'
 Tx proth., : 87 %
 C.P. : 1'15" après 5 h.
 Fibrinogène : 3 g/l
 T. Thrombine : 21"/22"
 T. Céphaline : 47"/40"
 T.E.G. normal
 F. XI : 100 %

- La mère du cas n° 307 a aussi un bilan normal sauf le T.C. allongé à 16' et son T. de Céphaline à 47"/40".
 Son F.XI est à 85 %.

- Les autres membres n'ont pu être étudiés.

3ème famille

310 - MAR... Christian, né le 14.2.59 à Lyon

Dans ses antécédents, on note une certaine tendance hémorragique :

à l'âge de 7 ans, à la suite d'une coupure du pouce gauche, une hémorragie importante a nécessité son admission au pavillon des urgences (Pav.A)

où elle a été stoppée avec des moyens locaux et une suture de la plaie dont les suites furent simples.

- à l'âge de 10 ans, l'enfant subit une adénoïdectomie sans aucune complication hémorragique.

- en 1974, il saigne abondamment après des extractions dentaires, saignements contrôlés par des transfusions de sang. Un bilan est alors demandé à la recherche d'une étiologie, bilan effectué au CRTS Lyon (7.10.74) qui montre :

T.S. : 3'30" et 5'
 plaquettes : 225 000
 R.C. normale
 T. Quick : 14"/14"
 Tx proth. : 100 %
 C.P. sup. : 2' après 5 h.
 fibrinogène : 3,43 g/l
 T.C. : 12'30"
 T. Howell : 3'30"/2'
 T. Céphaline activée (kaolin) : 1'50"/39"
 T.E.G. hypocoagulable :
 r : 50 mm (16)
 k : 28 mm (7)
 Emx : 251 mm/130
 Tam : 141 mm/ 80

Devant toutes ces anomalies, un bilan plus complet est demandé avec dosage des différents facteurs de la coagulation.

2ème bilan (M. THOUVEREZ) du 24.10.74 :

- Ex. normaux : plaquettes : 279 000, T.S. : 3'
 rétraction du caillot
 T. Quick : 15"/15"
 Tx prothrombine : 100 %
 Fibrinogène : 2,50 g/l
 C.P. : 1'30" après 5 h.

- Ex. perturbés :

T.C. : 15'
 T. Howell : 3'20"/2'
 T. Thrombine : 26"/21"
 T. Céphaline sup. à 2'/53"
 T.E.G. : r = 30 mm(14-20)
 k = 170 mm (5- 7)
 Emx = 25 mm (117-178)
 Tam = 200 mm (75-90)
 T.G.T. Témoin 51"
 global 24"
 plasm. 15"
 sérique 16"

Dosage des F. de la coagulation :

F.VIII : 95 %
 F.IX : 75 %
 F.XII : plus de 100 %

F.XI inférieur à 1 %.

311 - Mme MAR... Madeleine, mère du cas n° 310, née le 21.8.29

Elle n'a aucun antécédent de saignement anormal. Elle a subi une appendicectomie et une hystérectomie après son dernier accouchement (fibrome utérin) sans aucune complication. Deux extractions dentaires et un accident de voiture n'ont pas eu de suites.

Ex. normaux : T.S. : 2'30"
plaquettes : 197 000
R.C.
T.C. : 10'
Tx proth. : 81 %
C.P. : 1'10" après 5 h.
Fibrinogène : 3 g/l
T. Thrombine : 18"/18"
T.E.G.
Tx AG Willebrand : 76 %.

Ex. perturbés : T. Howell : 2'10"/1'50"
T. Céphaline : 55"/42"

Tx de F.XI : 28 %.

312 - Mme AYM... Chantal, soeur aînée du n° 310, née le 18.3.48

Dans ses antécédents, une hyperthyroïdie traitée médicalement et une hystéropexie qui s'est déroulée normalement.

Bilan de coagulation (janvier 1975) :

Ex. normaux : T.S. : 3'30"
T.C. : 8'
plaquettes : 210 000
Rétraction du caillot
T. Thrombine : 18"/18"
C.P. : 50" après 5 h.
Tx proth. : 82 %
Fibrinogène : 4,60 g/l

Ex. perturbés : T. Howell : 2'45"/1'50" et 3'15"/1'50"
t. Céphaline : 86"/45" et 1'50"/44"
T.E.E. hypocoagulable : R 33

k 17
Am 58
Emx 138

F.XI : 1,6 % et 3 % à 15 jours d'intervalle.

En avril 1976, elle est hospitalisée à la clinique Montplaisir pour une salpingoplastie (stérilité).

La malade, porteuse d'une carte mentionnant son déficit est alors adressée au Laboratoire de coagulation pour un bilan préopératoire et avis thérapeutique.

Son bilan du 15.4.76 montrait alors :

T.S. 2'30"
Plaquettes : 175 000

Rétraction du caillot normale.

T.C. 13', Tx prothrombine 100 %

T. Howell : 3'10"/1'45"

C.P. normale, fibrinogène : 2,70 g/l

T. thrombine : 16"/16"

T. Céphaline : 96"/40"

T.E.G. hypocoagulable

r 42

k 23

Am 46

Emx 85

T 100

F.XI < 1 %.

La malade est opérée le 22.4.76.

Elle reçoit 700 cc de plasma la veille de l'opération, 350 cc pendant l'opération et 350 cc le soir de l'opération (en tout 1,400 l de plasma). L'intervention se déroule normalement et les suites sont simples.

Un nouveau bilan effectué le 23 et le 24 avril montrait une normalisation du T. céphaline 46"/40", de son T.E.G., mais le T. Howell restait perturbé : 2'30"/1'40", et le F.XI subissait une augmentation progressive : 18 % puis 36 %.

313 - Mr MAR... Gérard, né le 26.7.50, frère du cas n° 310

On ne retrouve rien de notable dans ses antécédents, à part un accident de moto en 1969 avec une fracture ouverte dont la réduction sanglante a été effectuée sans complications hémorragiques. Il est marié sans enfant.

Ex. normaux : T.S. : 2'30"
plaquettes : 164 000
Rétraction du caillot
T. Thrombine : 18"/17"
C.P. : 45", après 24 h.
Tx proth. : 100 %
Fibrinogène : 2,90 g/l
Ag Willebrand : 87 %

Ex. perturbés : T.C. : 19'
T. Howell : 3'/1'50" et 2'35"/1'50"
T. Céphaline : 90"/42" et 92"/44"
T.E.G. hypocoagulable

r 40 mm

k 60 mm

Am 20 mm

Emx 25 mm

TAm 100 mm

F.XI : 1,4 % et 2 %.

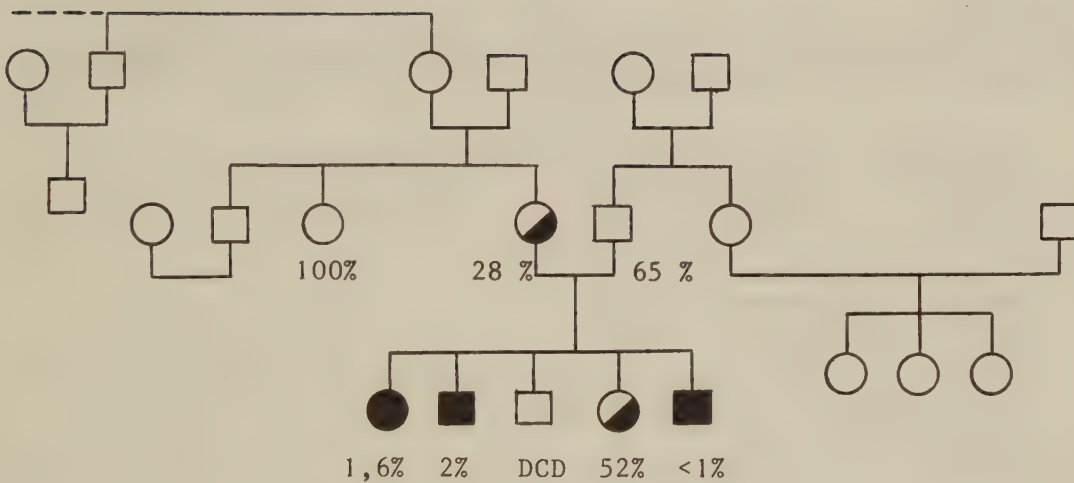
314 - Mlle MAR... Odette, née le 28.1.56, soeur du cas n° 310

Pas d'histoire hémorragique. Une appendicectomie s'est déroulée normalement.

Ex. normaux : T.S. : 2'
plaquettes : 239 000

rétraction caillot
 T.C. : 7'
 Tx proth. : 100 %
 C.P. : 1' après 5 h.
 fibrinogène : 2,80 g/l
 AG Willebrand : 68 %

Ex. perturbés : T. Howell : 2'45"/1'50"
 T. Céphaline : 73"/44"
 T.E.G. hypocoagulable r 23 mm
 k 12 mm
 Am 24 mm
 Emx 31 mm
 TAm 215 mm
Tx F.XI 52 % et 55 %.



Le père du cas n° 310 né le 12.7.27 ne présente pas d'antécédents hémorragiques.

Bilan : T. Howell 2'50"/1'50"
 T. Céphaline : 67"/44" et 54"/42"
 T.E.G. hypocoagulable
 Tx F.XI : 65 %

La tante du cas n° 310 est une soeur jumelle du cas n° 311.
 Son taux de F.XI = 100 %.

4ème famille

315 - Mr S.N... Armand, né le 25.5.06

d'origine juive.

Suivi depuis 1970 par le Dr DURAND pour une adénome de la prostate.

Il est hospitalisé en février 1973 pour y être opéré de son adénome puisque celui-ci commence à avoir des retentissements sur l'arbre urinaire.

Son père est décédé d'un cancer du duodénum et sa mère d'un cancer de l'utérus.

2 soeurs vivantes en bonne santé, 1 frère décédé en déportation, 1 fils et 1 fille en bonne santé.

Dans ses antécédents personnels, à part un emphysème et des coliques néphrétiques (il est goutteux), n'a jamais présenté de manifestations hémorragiques.

Lors de la première hospitalisation, un bilan préopératoire montre un trouble important de la coagulation.

Numération plaquettaire : 176 000

Rétraction du caillot normale

Taux de prothrombine : 100 %

Fibrinogène : 3,80 g/l

Temps de thrombine : 18"/21"

Temps de saignement : 2'30"

Temps de coagulation : 13'

T. Howell : 3'/1'50"

C.P. : 10" après 4 h. et 24 h.

T. Céphaline : 1'40"/50"

T.T.H. : très hypocoagulable

T.E.G. : r 21 (N : 16)

k 13 (7)

Emx 284 (130)

T 120/80

Tx F.VIII > 100 %

Tx F.IX > 100 %

Tx F.XII : 85 %

T.G.T. :

Témoin	120"	98"	61"	20"	12"
global	85"	39"	17"	12"	13"
plasmatique	96"	60"	27"	13"	13"5
sérique	87"	33"	15"	13"	13"5

Tx F.XI : 3,2 %.

et l'opération est différée au mois de septembre 1973.

Le bilan préopératoire du 7.9.73 montrait : T.S. : 2', plaquettes 158 000, R.C. N., fibrinolyse négative, Tx Proth. 83 %, fibrinogène 3,6 g/l, temps de thrombine 22"/20", C.P. 1' à 5 h., T.C. 12', T. Howell 3"10/2', t. céphaline 90"/44", T.E.G. N.

T.G.T. :

Témoin	55"	23"	8"-----	9"
global	26"	10"	8"	9"
plasmatique	30"	10"	8"	9"
sérique	32"	13"	9"	10"

Le diagnostic de déficit en F.XI est porté et le malade est opéré le 7.9.73 après injection de plasma.

Les suites sont simples, mais au 12ème jour de l'opération, hémorragies brutales sous forme d'hématurie contrôlée facilement par des transfusions de plasma frais.

Des bilans effectués après les transfusions, le 28.9.73, pendant une semaine, montraient une normalisation de tous les paramètres avec un F.XI qui commençait à baisser progressivement au 8ème jour, passant à 25 % puis à 17 % et enfin 1,6 % un mois après.

Le bilan de coagulation du 26.10.73 montrait alors :

Plaquettes 247 000, T.S. 2'

R.C. normale, T. Quick 18"5/17"

Tx proth. : 83 %

C.P. 15" après 5 h.

45" après 24 h.

Fibrinogène 6 g/l

T. Thrombine : 24"/18"

T. Coagulation : 16', T. Howell : 3'45/1'50

T. Céphaline 80"/45"

T.E.G. hypocoagulable

T.G.T. global sérique et plasmatique perturbés.

Etude familiale

Mr S... Henri

- sans aucun antécédent hémorragique,
- a subi une appendicectomie sans complications.

Bilan de coagulation :

T.S. 2'30

plaquettes : 329 000

T.C. : 12'

T. Howell : 2'20/1'50

T. Quick : 17"/17"

Tx proth. 100 %

C.P. : 20" après 5 h.

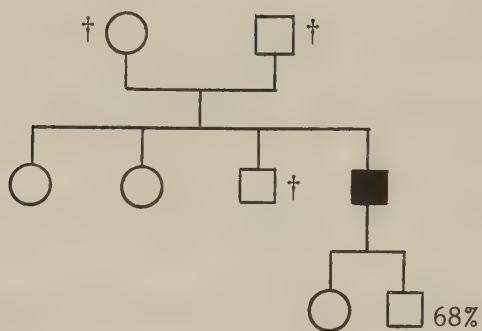
> 2' après 24 h.

Fibrinogène 1,9 g/l

T. Thrombine : 18"5/18"

C. Céphaline : 55"/45"

T.E.G. normal
Tx F.XI 68 %
T.G.T. Normal



— CHAPITRE V —

A - ETUDE CLINIQUE

I - ETIOLOGIEA - FREQUENCE

Mc FARLANE en 1966 a indiqué la fréquence générale des déficits concernant les différents facteurs de la coagulation, et par ordre de fréquence le déficit en F.XI vient au 3ème rang après l'hémophilie A et B.

- . Hémophilie A : 30 à 40 cas par million d'habitants,
- . Hémophilie B : 3 à 4 cas par million d'habitants,
- . déficit en F.XI : 1 cas pour 1 million d'habitants.
(HAYET et PIGUET indiquaient le même chiffre en 1970).
- . déficit en F.I, F.II, F.III, F.IV, F.V, F.VII, F.XII et F.XIII:
1 cas pour 10 millions d'habitants.

Il y aurait donc 4000 cas mondiaux pour une population de 4 milliards dont à peu près 350 ont été publiés.

	Hémophilie A	Hémophilie B	Déficit en F.XI
ROSENTHAL 1954			11 %
FROCK 1954	82 %	11 %	7 %
SOULIER 1955			2 cas sur 87 hémophiles
BIGGS 1958 (Angleterre)	71 %	11,6%	1,6%
NIEXAROWSKI 1958 (Pologne)	83 %	12 %	0 %
SJÖLIN 1959 (Danemark)	73 %	25 %	2 %
NILSON 1961 (Suède)	78 %	22 %	0 %
KURTIDES 1962	76 %	19 %	5 %
CONRAD 1965	16 %	4 %	80 %
O.M.S. 1972	66-73%	13-18%	1,4-9%
FAVRE-GILLY - THOUVEREZ (Lyon)	74 %	23 %	3 %

Une remarque concernant la fréquence retrouvée par CONRAD au WILFORD HALL U.S.A.F. Hospital : l'étude a été faite chez des militaires appelés pour la plupart, les hémophiles n'arrivent en principe pas à la visite d'incorporation et le dépistage systématique est plus aisé dans un grand échantillonnage de population sans cesse renouvelé.

La fréquence du déficit en F.XI par rapport aux autres hémophilies varie donc selon les auteurs de 0 % à 11 % (excepté la statistique de CONRAD).

B - LA RACE

Pour BIGGS, NOSSEL et RAPAPPORT, le déficit est prédominant dans la race juive, et RAMOT-LEIBA considèrent le déficit en F.XI comme le trouble de la coagulation le plus fréquent en Israël. Dans les 315 cas de la littérature, nous avons relevé près de 50 % dont l'origine juive est signalée. Deux des quatre familles rapportées dans les observations lyonnaises sont d'origine juive.

D'autres races sont intéressées :

- 1 cas japonais rapporté par KOSAKI,
- 1 cas chez un Kabyle (HAYET et PIGUET),
- 1 malade originaire de l'Inde (DUBE).

C - LE SEXE

C'est une maladie qui atteint les deux sexes à égale fréquence. Les 315 cas se répartissent en 159 cas de sexe féminin et 156 cas de sexe masculin (cf. génétique).

D - L'AGE DE DECOUVERTE

La maladie est découverte à tous les âges. HILGARTNER a publié 3 cas de nouveau-nés d'un jour, et à l'autre extrême de la vie on retrouve des malades de plus de 70 ans.

La fréquence de découverte semble avoir deux pics, l'un entre 15 et 25 ans, et l'autre autour de 50 ans (peut-être lié à la fréquence des opérations à ces âges).

E - CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

Sur les 315 cas étudiés :

- 65 ont été dépistés grâce à un bilan complet de la coagulation motivé par des signes hémorragiques spontanés, post-traumatiques ou post-opératoires.
- 20 lors d'un bilan préopératoire.
- 130 ont été retrouvés à la suite d'une étude familiale.

21 % des malades ont donc été découverts parce qu'ils présentaient des signes cliniques évidents et 79 % ont été découverts grâce à une étude systématique dans le cadre d'un bilan préopératoire ou lors de l'étude familiale.

F - AFFECTIONS ASSOCIEES

1°) Congénitales

L'association hémophilie A - Déficit en F.XI a été retrouvée dans une dizaine de cas (MENEHINI 1955, GRASSO 1956, RONCONI 1957, SPERRY 1960 et SCHULTZ 1963).

Deux auteurs ont décrit l'association hémophilie B - déficit en F.XI (TELLO 1956, BACHMANN 1958).

Tandis que la triple association Hémophilie A - Hémophilie B et déficit en F.XI a été rapportée une fois par ANGELOPOULOS (1964) et nous-même (cas n° 241).

BRODY en 1975 a rapporté le cas d'une fillette de 14 ans atteinte de la maladie de WILLEBRAND et dont le F.XI était à 1 %.

Deux malades de HILGARTNER étaient porteuses d'une malformation cardiaque.

WALL en 1961 a décrit dans une famille l'association d'un déficit en F.XI et d'une maladie congénitale touchant le tissu conjonctif. Les membres atteints avaient une taille inférieure à 160 cm, des exostoses multiples et une brièveté des os longs. En plus, les fibres élastiques de leurs artères étaient raréfiées, calcifiées et présentaient des fragmentations.

2°) Acquises

Le déficit en F.XI a été trouvé associé à d'autres maladies comme la Polyarthrite Chronique Rhumatoïde (BLATT 1975), le Lupus Erythémateux Disséminé (CRONBERG 1973, HATHAWAY 1975), la maladie de Marchiafava-Michelli (MARCHAL 1957).

II - SYMPTOMATOLOGIE

Sur les 315 cas, 44 n'ont jamais présenté de manifestations hémorragiques, et dont 4 avaient un taux inférieur à 10 %.

A - LES HEMORRAGIES POSTOPERATOIRES

1°) Odontologie et O.R.L.

- 84 cas après des extractions dentaires,
- 37 cas après une amygdalectomie,
- 6 cas après une adénoïdectomie,
- 2 cas de chirurgie plastique nasale,
- 1 cas de trépanation de la mastoïde.

2°) Gynécologie et urologie

- 7 cas d'hystérectomie,
- 3 cas d'intervention sur le col utérin (biopsie, polypes...),
- 3 cas de cure d'hydrocèle,
- 3 cas de lithiase rénale,
- 2 ovariectomies,
- 2 circoncisions.

3°) Chirurgie digestive et abdominale

- 5 cas d'appendicectomie,
- 3 cas d'intervention sur le rectum,
- 2 cholécystectomies,
- 2 cas de fistule recto-vaginale,
- 1 cure de hernie inguinale,
- 1 gastrectomie.

4°) Chirurgie osseuse

- 1 cas d'ostéomyélite,
- 1 cas d'Hallux valgus.

5°) Chirurgie cutanée

- 4 cas d'intervention sur un ongle incarné.

6°) Chirurgie vasculaire

- 1 cas d'angiome tubéreux.

7°) Chirurgie glandulaire

- 2 cas d'intervention sur le sein,
- 1 thyroïdectomie.

8°) Diverses non déterminées

- 18 cas.

RESUME

192 actes opératoires sur 282 en tout se sont compliqués d'une hémorragie soit en cours d'intervention, soit plus tard (12 jours après l'opération dans un de nos cas) et 70 % de ces opérations concernent la sphère stomatologique et O.R.L.

B - LES HEMORRAGIES PROVOQUEES

1°) Accouchements et fausses-couches

Des hémorragies de durée et d'intensité variables ont été observées chez 18 femmes.

2°) Deux malades ont présenté l'un des hémorragies hémorroïdaires importantes, l'autre des hémorragies liées à des varices des membres inférieurs.

3°) Deux cas ont présenté des hémorragies à la chute des dents de lait, et un troisième à la suite de la chute du cordon ombilical.

4°) Post-traumatiques

Dans 80 cas, nous avons retrouvé des saignements anormaux, des ecchymoses et des hématomes cutanés ou intra-musculaires (2 cas) à la suite d'un traumatisme de nature très variable, allant d'un choc minime le plus souvent, à l'accident grave de la circulation.

En ce qui concerne les hémarthroses, nous les avons retrouvées chez 8 malades (2,5 %).

5°) 5 cas d'hémorragies post-vaccinales au point de piqûre (CONRAD 1965).

RESUME

108 malades ont eu des hémorragies ou des manifestations hémorragiques provoquées, dont 75 % étaient liées à un traumatisme.

C - LES HEMORRAGIES SPONTANÉES1°) Extériorisées

- Epistaxis dans 44 cas,
- Gingivorragies dans 10 cas,
- Méno-métrorragies dans 19 cas,
- Mélaenas-hématémèse dans 8 cas sans lésion organique,
- Hématurie sans lésion organique de l'arbre urinaire dans 7 cas,
- Hémorragie labyrinthique dans 1 cas,
- Ecchymoses spontanées dans 4 cas.

2°) Non extériorisées

- Hématome du plancher de la bouche dans 1 cas,
- Hématome de la glotte dans 1 cas,
- Hémorragie de la rétine dans 1 cas,
- 1 hémothorax,
- et 1 péritoine.

SYNTHÈSE DE L'ÉTUDE CLINIQUE

En ce qui concerne les manifestations hémorragiques, il ressort de l'étude des 315 cas que :

1°) 15 % des malades ne présentent aucune manifestation hémorragique ni aucune tendance au saignement.

2°) Un fait attire particulièrement l'attention, c'est la grande fréquence des hémorragies postopératoires : 2 opérations sur 3 se compliquent d'une hémorragie précoce (pendant l'intervention) ou tardive (12 jours après).

3°) Si les 2/3 des opérations se compliquent d'hémorragies 70 % concernent la sphère stomatologique et O.R.L.

4°) Les hémorragies provoquées sont plus fréquentes que les hémorragies spontanées.

5°) 95 % des hémorragies spontanées sont représentées par des hémorragies extériorisées dont 50 % sont formées par des épistaxis.

6°) Les hémarthroses sont exceptionnelles (2,5 % des cas). Une seule articulation touchée sans séquelles ni récurrences.

B - ETUDE BIOLOGIQUE

L'étude des résultats biologiques des 315 cas montre qu'un certain nombre d'examens sont toujours trouvés normaux, d'autres sont toujours perturbés, et une 3ème catégorie correspond à des examens perturbés de façon variable.

I - TESTS DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE

1°) Le signe du lacet, pratiqué 14 fois, n'a été positif que deux fois (n° 42 et 130).

2°) Le temps de saignement, effectué 126 fois, il était normal 115 fois et allongé 11 fois (n° 23, 52, 54, 133, 216, 221, 5 cas de CONRAD).

3°) La numération des plaquettes a toujours été normale quand elle a été pratiquée.

II - TESTS GLOBAUX DE LA COAGULATION

1°) Le temps de coagulation a été effectué près de 200 fois, il était normal dans à peu près 50 % des cas (95 fois), chez le reste des malades il était supérieur à 15' et avoisinait parfois deux heures.

2°) La rétraction du caillot n'est jamais perturbé.

3°) Le temps de Howell : sur 61 pratiqués, 50 (82 %) étaient perturbés et 11 normaux.

4°) Le test de tolérance à l'héparine était perturbé 17 fois sur 19.

5°) Le thrombo-élastogramme était 25 fois hypocoagulable sur 43, le tracé ressemble beaucoup à celui de l'hémophilie.

III - LES TESTS SPECIFIQUES

1°) Le temps de Quick effectué 118 fois n'était jamais perturbé.

2°) La consommation de prothrombine était perturbée dans 90 cas sur 110.

3°) Le temps de céphaline et le temps de céphaline-kaolin : sur 46 examens effectués, il était allongé dans 93 % des cas (43 fois).

4°) Le screening-test était perturbé 9 fois sur 9.

5°) Le test de génération de la thromboplastine (BIGGS-DOUGLAS) : effectué 144 fois, le test global était normal 9 fois, mais perturbé 135 fois (93 % des cas).

Les tests partiels ont été faits dans 31 cas, le plus souvent c'est le sérique et le plasmatique qui sont perturbés l'un et l'autre (19 cas) ; et quand c'est l'un ou l'autre, c'est le sérique qui est le plus souvent perturbé. A noter que dans nos observations personnelles, le test global était perturbé 3 fois sur 3 de même que les tests sérique et plasmatique.

IV - LES CORRECTIONS IN VITRO

Les troubles de la coagulation ont toujours été corrigés par du plasma normal, du plasma sulfaté, du plasma d'hémophile A et d'hémophile B, du sérum normal frais ou vieilli.

Le sang déficitaire en F. Hageman ne corrige qu'incomplètement les troubles de la coagulation qui ne sont jamais corrigés par du sang de malades connus porteurs de la maladie de ROSENTHAL.

Toutes ces épreuves de correction ont permis dans certains cas (en l'absence de dosage du F.XI) d'établir le diagnostic et d'éliminer l'hémophilie A et l'hémophilie B.

V - LES DOSAGES SPECIFIQUES

1°) Le fibrinogène n'est jamais abaissé.

2°) La prothrombine et ses cofacteurs a toujours été normale sauf dans le cas n° 202 où elle était à 42 %, elle s'est normalisée après la réparation chirurgicale de la cardiopathie cyanogène. 9 cas de CONRAD avaient un abaissement de la prothrombine sans autres détails.

3°) Le facteur VIII a toujours été normal sauf dans les cas où il y avait association chez le même malade des deux déficits (cas n° 241, MENEHINI 1955, GRASSO 1956, RONCONI 1957, SPERRY 1960, SCHULTZ 1963).

4°) Le facteur IX était normal à chaque fois qu'il a été dosé sauf chez les deux malades de BACHMANN (n° 41 et 42), chez un malade de TELLO (1956) qui avait un déficit combiné en F.XI et F.IX et chez un de nos malades (n° 241).

5°) Le facteur XII, quand le dosage a été pratiqué, il n'a jamais été trouvé abaissé.

6°) Le facteur XI a été dosé 146 fois :

36 malades avaient des taux entre 0 % et 10 %,
92 malades avaient des taux entre 20 % et 59 %,
et 18 malades l'avaient entre 10 % et 20 %.

VI - ANTICOAGULANTS ANTI-XI

JOSEPHSON, le premier, en 1958, a rapporté le cas d'une femme ayant des antécédents hémorragiques postopératoires et dont le bilan de coagulation s'aggravait après chaque transfusion du fait de la présence d'un anti-coagulant anti-XI.

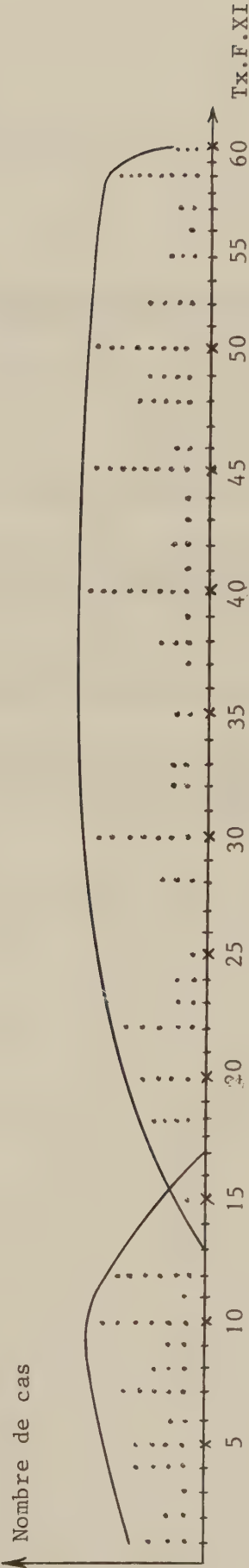
ABERG en 1972 et CRONBERG en 1973, signalent la présence d'anti-coagulant anti-XI chez deux malades, sans notion de transfusion sanguine, et dont l'une avait des phlébites récidivantes des membres inférieurs, et l'autre un Lupus Erythémateux Disséminé.

[Tx médian de la 1ère population 7 %]		[Tx médian de la 2ème population 42 %]	
[Tx moyen de la 1ère population 7 %]		[Tx moyen de la 2ème population 41 %]	

Nous avons deux populations homogènes correspondant

à des taux inférieurs ou égaux à 10 %,
et des taux supérieurs ou égaux à 20 %,

et entre les deux il existe une zone incertaine.



SYNTHESE DE L'ETUDE BIOLOGIQUE

1°) Examens invariablement normaux

Signe du lacet, numération plaquettaire, rétraction du caillot, temps de Quick, la prothrombine, fibrinogène, F.VIII, F.IX, F.XII.

2°) Examens perturbés de façon variable

Temps de coagulation, temps de Howell, temps de saignement, thrombo-élastogramme, consommation de prothrombine.

3°) Examens perturbés de façon régulière

- Test global de génération de la thromboplastine,
- Temps de Céphaline activé (kaolin),
- Taux du F.XI.

RAPPORTS BIOLOGIE ET CLINIQUE

Nous avons cherché à établir une relation entre l'intensité des signes cliniques et le taux de F.XI, il ressort de l'étude clinique biologique des 315 cas de déficit en F.XI que :

1°) Sur les 44 déficits qui n'ont jamais saigné de façon anormale, 6 ont un taux de F.XI inférieur à 20 % dont 4 inférieurs à 10 %.

2°) Il n'existe aucun parallélisme entre le déclenchement des hémorragies postopératoires et le taux de F.XI : des malades ayant un F.XI très bas n'ont jamais présenté de complications hémorragiques après plusieurs opérations, tandis que d'autres avec des taux à la limite de la normale saigneront de façon dangereuse (leur F.XI serait-il inefficace in vivo ?).

3°) Il n'y a aucun parallélisme entre le taux de F.XI et l'intensité du syndrome hémorragique postopératoire et des hémorragies graves peuvent compliquer des opérations anodines.

4°) Les manifestations hémorragiques postopératoires sont variables dans le temps pour un même malade.

C - ETUDE GENETIQUE

L'étude génétique est basée sur 42 arbres généalogiques dont 22 comportent le dosage du F.XI chez certains membres de la famille.

La consanguinité semble jouer un rôle puisqu'elle est retrouvée dans 6 familles (cas n° 90, 56, 170, 175, 195, 235).

Sur 121 membres atteints, les deux sexes sont touchés de façon égale (59 hommes, 62 femmes).

La maladie se répartit au hasard dans la fratrie, indépendamment de l'ordre des naissances.

I - REPARTITION DES CAS DANS LES FAMILLES

1°) Dans 4 familles sont retrouvés plusieurs déficits majeurs dans une même fratrie, avec des ascendants ou descendants normaux ou atteints d'un déficit mineur (n° 99, 113, 160).

2°) Dans une seule famille sont relevés des déficits majeurs dans plusieurs générations, les autres ont des déficits mineurs ou sont normaux (n° 90).

3°) Dans 5 familles, on remarque la présence de déficit mineur dans plusieurs générations (n° 142, 154, 166, 170, 175).

4°) Dans 12 familles, la présence d'un seul déficit majeur et de déficit mineur chez les autres sujets, est signalée (n° 69, 75, 85, 104, 108, 208, 235).

II - REPARTITION DES CAS DANS LES FRATRIES (composées de 4 membres et plus)

1°) Pour le déficit majeur

On retrouve 6 fratries comprenant 1 cas de déficit majeur (n° 90, 142, 184, 189, 208)

2°) Pour le déficit mineur, 7 fratries ne comprenant que des déficits mineurs ont été retrouvées (n° 90, 142, 160, 170, 175, 184, 189).

III - REPARTITION DANS LES ASCENDANTS

1°) Pour le déficit majeur, 17 couples avaient un enfant atteint de déficit majeur, dans 7 cas les parents n'ont pas été testés, dans 2 cas un des parents était hétérozygote, l'autre décédé mais avec des antécédents hémorragiques. Dans 4 cas les deux parents étaient atteints d'un déficit mineur. Dans 2 cas, un des parents était porteur d'un déficit majeur, l'autre d'un déficit mineur, et dans les deux derniers cas, un des parents était sain, l'autre avait un déficit mineur.

2°) Pour le déficit mineur : 42 couples ayant des cas de déficit mineur parmi leurs enfants, ont été étudiés.

- Dans 11 cas, un seul parent a été testé, on ne peut donc faire l'étude que sur les 31 couples restants.

- Dans 18 cas, un parent avait un déficit majeur, l'autre était sain.

- Dans 7 cas, un parent avait un déficit mineur, l'autre était sain.

- Dans 3 cas, les deux parents avaient un déficit mineur et dans les 3 derniers cas un des parents était porteur d'un déficit mineur, l'autre d'un déficit majeur.

IV - REPARTITION PARMI LES DESCENDANTS

1°) Les enfants de 12 cas de déficit majeur ont été étudiés (n° 69, 90, 99, 104, 108, 113, 134, 160, 184, 189, 208, 235).

Toute leur descendance était atteinte d'un déficit mineur sauf le cas n° 134 où 2 enfants sur 3 avaient un déficit majeur, le 3ème un déficit mineur (il faut remarquer que les parents avaient tous les deux un déficit majeur).

2°) Les enfants de 10 déficits mineurs ont été étudiés (n° 69, 75, 85, 90, 104, 113, 156, 189, 235).

Quand les parents sont tous deux atteints de déficit mineur, tous les enfants sont atteints avec 50 % de déficit majeur et 50 % de déficit mineur (fratrie de 2).

Quand un seul parent est atteint, les résultats sont très variables, dûs probablement à l'expressivité du gène : certaines fratries ne sont pas atteintes de déficit (n° 75), d'autres sont atteintes à 50 % (n° 69, 189) et une dernière catégorie où toute la fratrie est atteinte avec un déficit majeur sur deux (n° 90, 104, 113).

DISCUSSION

S'il est bien établi actuellement que la transmission génétique de la maladie de ROSENTHAL se fait par un gène autosomal, les avis restent partagés au mode de transmission.

ROSENTHAL avait émis l'hypothèse d'un mode dominant avec un haut degré de pénétrance, et une expressivité variable mais son étude n'était pas appuyée par des dosages de F.XI.

L'étude génétique la plus complète reste celle de RAPAPPORT pour qui la maladie est transmise par un gène incomplètement récessif ou intermédiaire qui provoque un déficit majeur chez les homozygotes et un déficit mineur chez les hétérozygotes.

Il ressort de son étude que 15 cas de déficit majeur avaient des parents tous deux atteints de déficit mineur, 15 cas de déficit mineur avaient un parent atteint d'un déficit majeur, l'autre était sain. La présence du déficit n'est pas obligatoire dans la descendance de parents atteints et il n'y a pas de variation continue dans la sévérité du déficit dans le groupe étudié. On trouve au contraire deux populations distinctes :

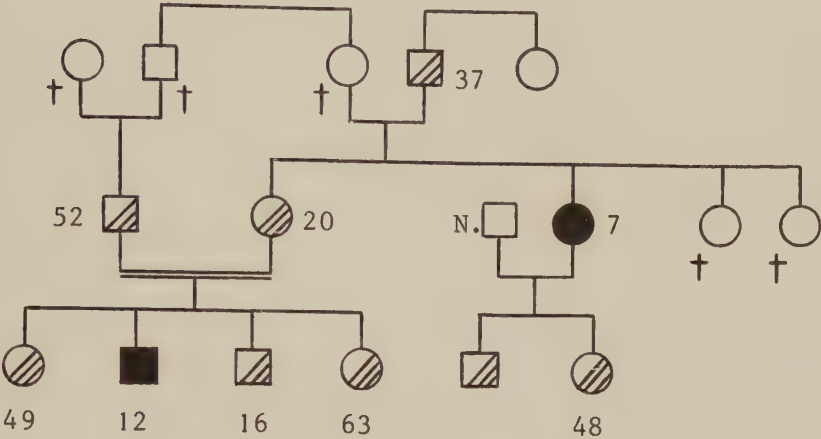
- une population d'homozygotes avec un taux inférieur à 20 % pour RAPAPPORT (inférieur à 10 % dans notre étude),

- une population d'hétérozygotes avec un taux supérieur à 30 % (supérieur à 20 % dans notre étude).

Mais certains points restent encore obscurs et pour l'instant la théorie la plus satisfaisante est celle de RAPAPPORT.

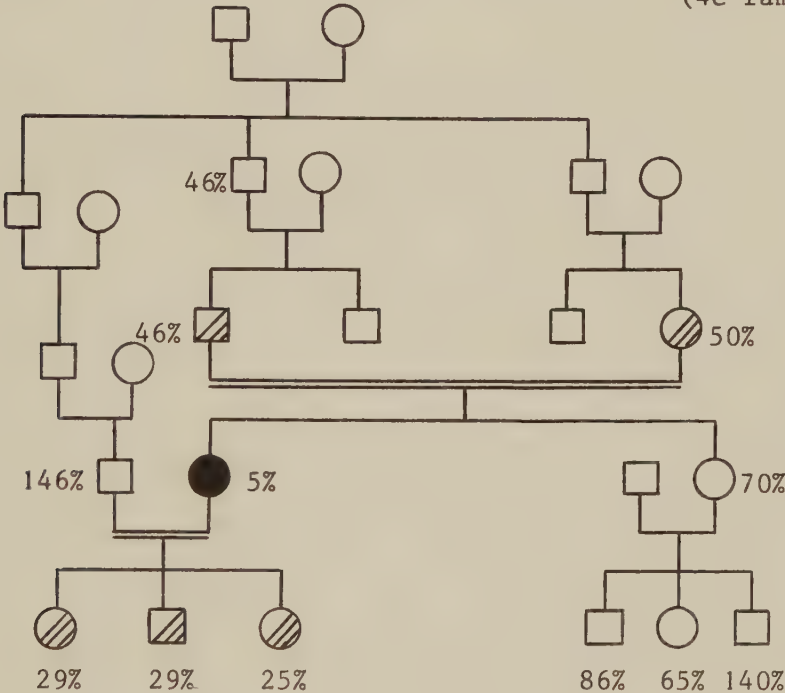
QUELQUES EXEMPLES D'ARBRES GENEALOGIQUES

Consanguinité

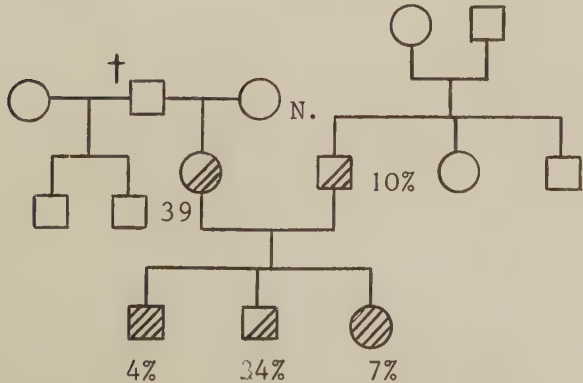


1. RAPAPORT
(4e famille)

2. INGRAM



3. HOROWITZ



— CHAPITRE VI —

A - DIAGNOSTIC

I - DIAGNOSTIC POSITIF

A - LA CLINIQUE

Elle ne peut qu'orienter le diagnostic puisqu'un malade sur 5 est découvert à posteriori, à la suite de manifestations hémorragiques provoquées, qu'elles soient post-traumatiques ou postopératoires.

Les épistaxis, les gingivorragies, les ecchymoses au moindre choc, les méno-métrorragies chez la femme, sont des arguments en faveur du diagnostic qui ne pourra être fait avec certitude qu'avec :

B - LA BIOLOGIE

Deux tests permettent un diagnostic d'orientation :

- Le premier est le temps de Céphaline-Kaolin qui est très sensible à la baisse du facteur XI, et en pratique tout bilan préopératoire devrait comporter un temps de céphaline Kaolin.

- Le deuxième est le test global de génération de la thrombo-plastine qui est, lui aussi, sensible à une baisse du F.XI.

- Et le seul examen de certitude qui est :

Le dosage du F.XI.

Le diagnostic sera corroboré par une étude génétique familiale avec dosage du F.XI chez les différents membres de la famille.

II - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1°) Il se pose chez l'homme, avec les formes frustes de l'hémophilie A et B, le dosage des facteurs VIII et IX permet d'en faire le diagnostic.

2°) Dans les deux sexes, le diagnostic différentiel se pose avec

a) *La maladie de WILLEBRAND* qui ressemble cliniquement à la maladie de

ROSENTHAL, mais en diffère par les signes biologiques :

- allongement du temps de saignement,
- défaut d'adhésivité plaquettaire,
- déficit en facteur antihémophilique.

b) *Le déficit en F.XII (facteur Hageman)* qui se rapproche de la maladie de Rosenthal sur le plan biologique, car en principe il ne comporte pas de manifestations hémorragiques. En dehors du dosage du F.XII, un autre test permet de les différencier, c'est le test de MARGOLIS indirect, qui prouve que le plasma intact de malades atteints de déficit en F.XII ne se laisse pas activer par le contact avec des billes de verre et à l'inverse, utilisé comme substrat, il est sensible à l'action d'un plasma témoin activé.

c) *Les diathèses hémorragiques congénitales de la thrombinoformation* dont le trait commun est l'allongement du temps de Quick.

d) *Le déficit en facteur FLETCHER* qui est une coagulopathie asymptomatique caractérisée par un allongement du temps de Céphaline et une perturbation du test global de génération de la thromboplastine. Le dosage de ce facteur permet de faire le diagnostic.

B - PRONOSTIC

Il est bien évident qu'une maladie considérée pendant longtemps comme une 3ème forme d'hémophilie, puisse avoir des retentissements psychologiques sur le malade et sa famille, surtout lorsqu'elle est découverte chez l'enfant.

Si, dans l'hémophilie, la fréquence des complications hémorragiques et l'impotence fonctionnelle qui accompagne certaines hémarthroses, aggravent encore le vécu du malade et de sa famille, il est heureusement exceptionnel de rencontrer ce genre de problèmes dans la maladie de ROSENTHAL.

Le médecin aura sûrement à répondre aux préoccupations des parents, à leur anxiété en ce qui concerne l'avenir de leur enfant ; il ne faut surtout pas dramatiser la situation, ni considérer cette affection comme une hémophilie, cela éviterait d'induire certains comportements familiaux qui risqueraient de transformer l'enfant en un pseudo-invalide.

Aucun cas de décès par déficit en F.XI ou dû à une complication hémorragique n'a été signalé (étude biologique à l'appui) jusqu'à ce jour. Le pronostic vital n'est donc jamais en cause, quant au pronostic fonctionnel, il est toujours excellent. Le déficit en F.XI est compatible avec une vie normale et une activité sportive, en évitant peut-être les sports violents de contact.

Et le conseil génétique ne pourra se faire qu'à l'aide de dosage de F.XI élargi à toute la famille.

C - THERAPEUTIQUE

Le plasma, à quantité égale, apporte plus de facteur XI que le sang total. Les études faites par NOSSEL (1964) et ROSENTHAL (1965) ont montré que 90 % du F.XI injecté est retrouvé dans le sang circulant, et le taux maximum est atteint entre la 2ème et la 4ème heure après l'injection (HOROWITZ 1965), puis il y a une baisse progressive jusqu'à atteinte du taux initial au bout de 5 à 7 jours ; des taux élevés injectés disparaissent plus lentement que des taux bas (AGGELER 1961, BENNETT 1966). Les schémas thérapeutiques proposés par les différents auteurs sont très voisins. Sachant qu'une hémostase parfaite nécessite un taux de F.XI variant de 25 % à 50 % selon les auteurs, et qu'un litre de plasma élève le F.XI de 0 % à 37 % (dans notre expérience personnelle : cas n° 248 : 1,400 l. de plasma en deux jours ont fait monter le F.XI de moins de 1 % à 36 %).

Pour une intervention chirurgicale, 10 à 15 ml de plasma/kg de poids sont injectés quelques heures avant l'opération ; et pour pallier toute hémorragie retardée assez fréquente dans la maladie de Rosenthal, 20 ml/kg seront injectés en postopératoires, 2 à 3 fois par semaine et pendant une semaine.

LISTE DES OBSERVATIONS PAR ORDRE CHRONOLOGIQUE

1953	ROSENTHAL	n° 1 à 6
1954	FRICK SARDIGLI	n° 7 à 10 n° 11
1955	TIGANO BASSI OEHME RAMOT GOSSELIN CONTI	n° 12 n° 13 n° 14 et 15 n° 16 à 18 n° 19 n° 20 et 21
1956	HENRY CAEN LARRIEU	n° 22 n° 23 n° 24 et 25
1957	GOUTTAS LISKER CAMPBELL COLETTA	n° 26 à 30 n° 31 n° 32 à 36 n° 37
1958	BIGGS BACHMANN VANACORE WIJFFELS CHEVALLIER SOULIER MALKIN	n° 38 à 40 n° 41 et 42 n° 43 n° 44 et 45 n° 46 n° 47 n° 48
1959	BUTLER FRICK	n° 49 à 51 n° 52
1960	RAMOT CAVINS	n° 53 et 54 n° 55 à 67
1961	BISTAFFA RAPAPPORT	n° 68 n° 69 à 119
1962	PHILLIPS CUTILLO PILEGGI KURTIDES	n° 120 n° 121 à 129 n° 130 et 131 n° 132
1963	BOUNAMEAUX HOROWITZ TURPINI	n° 133 n° 134 à 138 n° 139 à 150
1964	TODD	n° 151 à 153

1965	LEIBA	n° 154 à 197
	CONRAD	n° 241 à 305
	HILGARTNER	n° 198 à 204
	PHILLIPS	n° 205
1966	BENNETT	n° 206
	HAYET	n° 207
	NOSSEL	n° 208 à 211
1967	EDSON	n° 212 à 215
1968	OLIVIER	n° 216
1970	PURCELL	n° 217 à 220
1971	DUBE	n° 221
1973	MARIE	n° 222 et 223
1974	SAADA	n° 224 à 231
1975	PICO-PASCUALE	n° 232 à 234
1976	INGRAM	n° 235 à 240

FAVRE-GILLY, THOUVEREZ, HAFFANI : n° 306 à 315.

LISTE DES OBSERVATIONS PAR
ORDRE ALPHABETIQUE DES AUTEURS

BACHMANN	n° 41 et 42
BASSI	n° 13
BENNETT	n° 206
BIGGS	n° 38 à 40
BOUNAMEAUX	n° 133
BUTLER	n° 49 à 51
CAEN	n° 23
CAMBELL	n° 32 à 36
CAVINS	n° 55 à 67
CHEVALLIER	n° 46
COLETTA	n° 37
CONRAD	n° 251 à 315
CONTI	n° 20 et 21
CUTILLO	n° 121 à 129
DUBE	n° 221
EDSON	n° 212 à 215
FRICK	n° 7 à 10, n° 52
GOSSELIN	n° 19
GOUTTAS	n° 26 à 30
HAYET	n° 207
HENRY	n° 22
HILGARTNER	n° 198 à 204
HOROWITZ	n° 134 à 138
INGRAM	n° 234 à 240
KURTIDES	n° 132
LARRIEU	n° 24 et 25
LEIBA	n° 154 à 197
LISKER	n° 31
MALKIN	n° 48
MARIE	n° 222 et 223
NOSSEL	n° 208 à 211
OEHME	n° 14 et 15
OLIVIER	n° 216
PHILLIPS	n° 120 et 205
PICO-PASCUAL	n° 232 à 234
PILEGGI	n° 130 et 131
PURCELL	n° 217 à 220
RAMOT	n° 16 à 18 et n° 53-54
RAPAPPORT	n° 69 à 119
ROSENTHAL	n° 1 à 6
SAADA	n° 224 à 231
SCARDIGLI	n° 11
SOULIER	n° 47
TIGANO	n° 12
TODD	n° 151 à 153
TURPINI	n° 139 à 150
VANACORE	n° 43
WIJFFELS	n° 44 et 45
Observations lyonnaises	n° 306 à 315

- CONCLUSIONS -

Le F.XI (antécédent de la thromboplastine plasmatique ou P.T.A.) découvert en 1953 par ROSENTHAL et Coll., est une protéine synthétisée au niveau du foie, nécessaire à la coagulation endogène.

Il est présent dans le plasma et le sérum, et intervient dans la 1ère phase de la coagulation avec le F.XII pour former le produit de contact, puis agit sous une forme activée sur le F.IX dans la séquence suivante de la coagulation.

En le dosant par la méthode de RAPAPPORT dérivée du temps de céphaline, on trouve des taux normaux variant de 60 % à 130 %.

Depuis l'observation princeps de ROSENTHAL et Coll. nous avons pu retrouver dans la littérature 56 articles mentionnant 305 cas de déficit congénital de ce facteur, nous y ajoutons 4 observations lyonnaises inédites comportant 10 cas répartis dans 4 familles.

Cliniquement, c'est une maladie peu fréquente, touchant les deux sexes, dont les manifestations hémorragiques sont essentiellement post-opératoires et en particulier après des extractions dentaires, en effet 70 % des hémorragies postopératoires concernent la sphère stomatologique et O.R.L.

Biologiquement les tests de coagulation intrinsèque sont plus ou moins perturbés, le temps de coagulation n'est allongé que dans 50 % des cas, mais le temps de céphaline activé est plus sensible ; il est allongé dans 93 % des cas, de même que le test global de génération de la thromboplastine qui est perturbé dans 93 % des cas ; les tests partiels le sont dans 50 % des cas et c'est le test sérique qui est le plus souvent perturbé.

Génétiquement c'est une maladie constitutionnelle transmise sur le mode autosomal récessif d'expressivité variable. On peut dire que les homozygotes ont en général un taux de F.XI inférieur à 10 % et les hétérozygotes entre 20 % et 60 %. Il existe une zone incertaine entre 10 % et 20 % où il est difficile de faire le partage entre homozygotes et hétérozygotes dont rien ne les distingue formellement du point de vue clinique. Si les épistaxis, les ecchymoses aux chocs, les gingivorragies et les méno-métrorragies chez la femme orientent le diagnostic, celui-ci ne peut être fait avec certitude qu'au moyen de trois examens biologiques : le temps de Céphaline-Kaolin, le test de génération de la Thromboplastine et le dosage spécifique du F.XI.

Le diagnostic différentiel se pose chez l'homme avec les formes frustes de l'hémophilie A et B ; et dans les deux sexes pour la forme hémorragique avec la maladie de WILLEBRAND et les diathèses hémorragiques congénitales de la thrombino-formation, et pour la forme asymptomatique

avec les déficits en F.XII et en facteur Fletcher.

Bien que le pronostic vital ne soit jamais en cause, les risques hémorragiques doivent être pris en considération. La thérapeutique palliative ou curative consiste en injection de plasma frais ou conservé.

Vu, le Directeur de l'U.E.R.
Alexis-Carrel

C. GIROD

Le Président de la Thèse :
Pr L. REVOL

Vu et permis d'imprimer,
LYON, le 19 mai 1976

Le Président de l'Université,
Président du Comité de Coordination Médicale,

D. GERMAIN

- BIBLIOGRAPHIE -

1. ABALLI A.J., LOPEZ BANUS V., DE LAMERANS S., ROSENCVAIG S.
Coagulation studies in the new-born period. A.M.A. J. Dis. Child.,
1957, 94, 589.
2. ABALLI A.J., LOPEZ BANUS S., DE LAMERANS S., ROZENCWAIG S.
Coagulation studies in the new-born period. A.M. J. Dis. Child.,
1959, 97, 524.
3. ABALLI A.J., DE LAMERANS S.
Coagulation changes in the neonatal period and in early infancy.
Pediatrics Clinics North Am., 1962, 9, 785.
4. ABERG H., NILSON I.M.
Recurrent thrombosis in a young woman with a circulating anti-
coagulant directed against Factor XI and XII. Acta Med. Scand.,
1972, 192, 419.
5. ABILDGAARD C.F., HARRISON J.
Fletcher factor deficiency. Blood, 1974, 43, 5, 641.
6. ADAMS A.L., VROMAN L.
Observation of F.XII and F.XII deficient plasma at an interface.
Thromb. Diath. Heamorr., 1965, 13, 3/4, 387.
7. AGGELER P.M.
Physiologic basis for transfusion therapy in hemorrhagic disor-
ders. Transfusion, 1961, 1, 71.
8. AGGELER P.M., HOAG M.S., XALERSTEIN R.O., WHISSEL D.
The mild haemophilia occult deficiencies of A.H.F., P.T.C. and
P.T.A. frequently responsible for unexpected surgical bleeding.
Am. J. Med., 1961, 30, 84.
9. AGLE D.P.
Psychiatric studies of patients with haemophilia and related
states. Arch. Int. Med., 1964, 114, 76.
10. ALBY J.M.
Problèmes psychologiques de l'hémophile. Nouv. Rev. Fr. Hémat.,
1962, 2, 119.
12. ALCOLEA A.
Un cas d'hémophilie par déficit du facteur P.T.A. Rev. Med.,
1961, 3, 15, 11.

13. ALTMAN R., HEMKER H.C.
Contact activation in the extrinsic blood clotting system.
Thromb. Diath. Haemorr., 1967, 18, 3/4, 525.
14. AMIR J., PENSKY J., RATNOFF O.D.
Plasma inhibition of P.T.A. in pregnancy. J. Lab. Clin. Med.,
1972, 79, 106.
15. AMIR J., RATNOFF O.D., PENSKY J.
Partial purification and some properties of a plasma inhibitor
activated P.T.A., 1972, 80, 786.
16. ANDREWS P.
Estimation of molecular size and molecular weights biological
compounds by gel filtration. Meth. Bioch. Analysis, 1970, 18, 1.
17. ANGELOPOULOS B.
Hémophilie due à une déficience des F.A.H.G., P.T.C. et P.T.A.
Acta Heamat., 1964, 31, 1, 36.
18. ARCHER R.K.
Blood coagulation in vertebrate animals other than man. Recent
advances in blood coagulation, 1969, Poller Ed., ch. 3, p. 29.
19. AZNAR J., MAYANS J.
Effect of contact factor on aggregation of platelets. Hemostasis,
1974, 3, 20.
20. BACHMANN F., DUCKERT F., FISCH U., STREULI F., GERBER D., KOLLER F.
Der gerinnungsdefekt beim kongenitalen PTA-mangel. Schweiz. med.
Wschr., 1958, 88, 1037.
21. BARTH P., KOMMERELL B., PFLEIDERER T.
The effect of the contact factor of the coagulation system on
platelet aggregation. Thromb. Diath. Haem., 1966, 16, 378.
22. BASSI L.
Sindromi emofilica da deficit di PTA. Acta Ped. Latina, 1955,
89, 5, 473.
23. BELLER F.K., MAMMEN E.
Investigations on a third thromboplastin plasma factor. Klin.
Woch., 1955, 33, 155.
24. BELLEVILLE J.F.
Le T.G.T., étude de 300 témoins et 327 cas pathologiques.
Thèse LYON, 1962.
25. BENALLEGUE A.
Déficit en F.XI à propos d'une observation. Arch. Fr. Ped., 1975,
32, 2, 200.
26. BENNETT E., DORMANDY K.
Pool's cryoprecipitate and exhausted plasma in treatment of Von
Willebrand's disease and factor XI deficiency. Lancet, 1966,
2, 731.

27. BERGSAGEL D.E., HOUGIE C.
Intermediate stages in the formation of blood thromboplastine.
Brit. J. Haemat., 1956, 2, 113.
28. BICK R.L., ADAMS T., RADACK K.
Surgical hemostasis with a factor XI containing concentrate.
J. Amer. Med. Ass., 1974, 229, 2, 163.
29. BIGGS R., Mc FARLANE R.G.
Haemophilia and related conditions, a survey of 187 cases. Brit.
J. Haemat., 1958, 4, 1.
30. BIGGS R., SHARP A.A., MARGOLIS J., HARDITSKY R.M., STEXART J.W.,
DAVIDSON W.
Defects in the early stages of blood coagulation : a report of
four cases. Brit. J. Haemat., 1958, 4, 2, 177.
31. BIGGS R.
Human blood coagulation, haemostasis and thrombosis. Blackwell
Scient. Publ. Oxford, 1972, 1 vol., 697 p.
32. BISTAFFA R., GARBIN S.
Un caso di malattia da deficit di PTA. Haemat., 1961, 46, 741.
33. BLATT P.M., YOUNT W.J., ROBERTS H.R., HADLER N.M., USTINGER P.D.,
KORN J.H.
Factor XI deficiency, juvenile rheumatoid arthritis and systemic
lupus erythematosus : report of the first case. V Cong. Int. Soc.
Thromb. Haemost. Paris, 1975, Abstract n° 497 in Thromb. Diath.
Haemat., 1975, 34, 936.
34. BLEWITT R.E.
A new-method for the assay of factor XI in plasma and the prepara-
tion and use of a new artificial substrate. J. Clin. Path.,
1975, 28/4, 332.
35. BOTTI R.E., RATNOFF O.D.
The clot promoting effect of soaps of long-chain saturated fatty
acids. J. Clin. Invest., 1963, 42, 1596.
36. BOTTI R.E., RATNOFF O.D.
Studies on the pathogenesis of thrombosis : an experimental
hypercoagulable state induced by the intra-venous injection of
ellagic acid. J. Lab. Clin. Med., 1964, 64, 3, 385.
37. BOUNAMEAUX
Coagulopathies avec temps de saignement prolongé. Thromb. Diath.
Haem., 1963, 9, 3/4, 417.
38. BRETON A., GOUDEMAND
Etude de la coagulabilité sanguine chez le nouveau-né prématuré.
Arch. Fr. Ped., 1960, 17, 2, 143.
39. BRODSKY J.B., BURGESS G.E.
Pulmonary embolism with F.XI deficiency. J.A.M.A., 1975, 234,
11, 1156.

40. BRODY J.I.
Prolonged bleeding times with factor IX and XI deficiency (Von Willebrand syndromes). *Amer. J. Med. Sci.*, 1975, 269, 1, 19.
41. BROWNE W.J., MALLY M.A., KANE R.P.
Psychosocial aspects of hemophilia : a study of 28 hemophilic children and their families.
42. BROWN E.B., MOORE C.V.
Progress in hematology. Grune Stratton, 1971, vol. 7, 255.
43. BUTLER R., ROHRIG S., SIEGENTAALER P., MOESHLIN S.
A special haemophilic syndrom, 1959, 22, 292.
44. CAEN J., BERNARD J.
Syndrome hémorragique dû à un défaut du facteur prothromboplastique de Rosenthal (PTA). *Sang*, 1956, 27, 249.
45. CAMPBELL E.W., MEDNICOFF I., DAMESHEK W.
PTA deficiency. *AMA. Arch. Int. Med.*, 1957, 100, 2, 232.
46. CANOSO R.T., HUTTO R.A., DEKKING D.
A chlorpromazine induced inhibitor of blood coagulation. *Blood*, 1975, 46, 6, 1048, Abstract 144.
47. CASTRO O., FARBER L.R.
Circulating anticoagulant against F.IX and XI in SLE. *Ann. Int. Med.*, 1972, 77, 543.
48. CATTAN A.D., DENSON K.W.
The interaction of contact product and F.IX. *Thromb. Diath. Haemorr.*, 1964, 11, 1/2, 155.
49. CAVINS J.A., WALL R.L.
Clinical and laboratory studies of PTA deficiency. *Amer. J. Med.*, 1960, 29, 444.
50. CHENEBAULT J., GEOFFROY H.
Existence de deux affections rares chez le même malade : séquestration pulmonaire et hémophilie C. *Maroc Med.*, 1963, 42, 491.
51. CHEVALLIER P., SAMMAMA M., BILSKI-PASQUIER G.
Epistaxis intermittente avec permanence d'une mauvaise consommation de la prothrombine : discussion d'une maladie de Rosenthal. *Le Sang*, 1958, 29, 1, 65.
52. COLETTA A., SCHETTINI F.
Contributo alla studio dei deficit di formazione della thromboplastina : descrizione di un caso de deficit di PTA. *La Pediatria*, 1957, 65, 3, 387.
53. COLMAN R.W., MATTLER L., SHERRY S.
Studies on the prekallikrein. *J. Clin. Invest.*, 1969, 48, 23, 39.
54. COLMAN R.W., MASON J.M., SHERRY S.
The kallikreinogen-kallikrein enzyme system of human plasma. *Ann. Intern. Med.*, 1969, 71, 763.
55. Committee for the nomenclature of the blood clotting factors.
J.A.M.A., 1962, 180, 733.

56. CONNELLAN J.M., CASTALDI P.A.
Partial purification of F.XI and XIa : a comparison of their molecular size and structure. *Thromb. Resear.*, 1975, 7, 717.
57. CONNELLAN J.M.
Purification and activation of PTA. *Proc. Aust. Bioch. Soc.*, 1974, 7, 7.
58. CONNOR W.E., HOAK J.C., WARNER E.D.
Massive thrombosis produced by fatty acid infusion. *J. Clin. Invest.*, 1963, 42, 860.
59. CONNOR W.E., HOAK J.C., WARNER E.D.
The effects of fatty acid of blood coagulation and thrombosis. *Thromb. Diath. Haemorr.*, 1965, suppl. 17, 89.
60. CONRAD F.G., BRENNEMAN W., GRISHAM D.
A clinical evaluation of PTA deficiency. *Ann. Int. Med.*, 1965, 62, 885.
61. CONTI C., CALTABIANO S.
Sindromi emofilica da difetto di PTA. *Rassegna di Fisiopatologia clinica e terapeutica*, 1955, 27, 1.
62. CROIZAT P., FAVRE-GILLY J., THOUVEREZ J.P.
Hémostase et coagulation. 2ème Ed. St Mandé, Ed. de la Tourelle, 1968.
63. CRONBERG M.D., NILSSON
Circulating anticoagulant against F.XI-XII together with massive spontaneous platelet aggregation. *Scand. J. Haem.*, 1973, 10, 309.
64. CUTILLO A., GARCANO N., REGOLI D., ANICHINI M.
Deficienza dell'antecedente plasmatico della tromboplastina : descrizione di nove case. *Min. Med.*, 1962, 53, 7, 170.
65. DAMUS
Anticoagulant action of heparin. *Nature*, 1973, 246, 355.
66. DAVIE E.W., HOUGIE C., LUNDBLAD R.L.
Mechanisms of blood coagulation. Recent advances in blood coagulation. Poller Ed. 1969, London, p. 13-27.
67. DEDERER Y.M., DYAGILEVA L.P., SUKHOVEYEVA E.Y.
Surgical intervention in a patient with PTA factor deficiency during a hemophilic crisis simulating acute appendicitis. *Probl. Haemat. Blood transf.*, 1961, 6, 3195.
68. DE NICOLA P., MAZZETTI G.M.
Relievi trombelastografici sulla terapia transfusionale in sindromi emofiliche da deficit di AHG, PTC e PTA.
69. DEVRIES S.I., BRAAT VAN STRAATEN J.
Haemorrhagic diathesis as a result of severe deficiency of PTA. *Thromb. Diath. Haemorr.*, 1964, 11, 167.
70. DEYKIN-WESSLER
Activation product, F.IX, serum thrombotic accelerator activity and serum induced thrombosis. *J. Clin. Inv.*, 1964, 43, 160.

71. DIDISHEIM P., HATTORI K., LEWIS J.H.
Hematologic and coagulation studies in various animal species.
J. Lab. Clin. Med., 1959, 53, 866.
72. DODDS W.J.
Hereditary and acquired hemorrhagic disorders in animals.
Progress in hemostasis and thrombosis. Grune et Stratton Ed.,
1974, p. 215-247.
73. DONALDSON V., RATNOFF O.D.
Hageman factor : alteration in physical properties during activation. Sciences, 1965, 150, 754.
74. DUBE B., VAISH S.K., BAJBAI H.S.
Congenital haemorrhagic disorders with prolonged bleeding time.
7ème Congrès mondial d'hématologie. Téhéran, mai 1971. Excerpta Medica ALA DENSON Editors, 1973, p. 280.
75. DUCOLOMBIER A.
Le F.XII et son déficit congénital. Thèse LYON 1973.
76. EDSON J.R., WHITE, KRIVIT W.
The enigma of severe F.XI deficiency without hemorrhagic symptoms. Thromb. Diath. Haemorr., 1967, 18, 3/4, 342.
77. EGEBERG O.
Assay of antihemophilic A, B and C factors by one stage cephalin system. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1961, 13, 140.
78. EGEBERG O.
Blood coagulation and intravascular hemolysis. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1962, 14, 217.
79. EGEBERG O.
Clotting factors levels in patients with coronary atherosclerosis. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1962, 14, 253.
80. EGEBERG O.
The effect of unspecified fever induction on the blood clotting system. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1962, 14, 471.
81. EGEBERG O.
A family with antihemophilic C factor (PTA) deficiency without bleeding tendency. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1962, 14, 5, 478.
82. EGEBERG O.
Influence of thyroid function on the blood clotting system. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1963, 15, 1.
83. EGEBERG O.
The blood coagulability in diabetic patients. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1963, 15, 533.
84. EGEBERG O.
The effect of exercise on the blood clotting system. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1963, 15, 8.

85. EGEBERG O.
Blood factor XI after rich meals. *Thromb. Diath. Haemorr.*, 1966, 15, 3/4, 390.
86. EGLI H., BUSCHA H.
Zur differenzierung und kalzium-abhangigkeit von kontakt wirkungen bentzbarer oberflächen. *Thromb. Diath. Haemorr.*, 1959, 3, 5, 604.
87. FANTL P., MARR A.G.
The preservation of coagulation factors in human plasma. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, 1956, 34, 433.
88. FANTL P.
A comparative study of blood coagulation in vertebrates. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, 1961, 39, 403.
89. FAVRE-GILLY J., THOUVEREZ J.P., REVOL L., CROIZAT P.
Les diathèses hémorragiques congénitales par troubles plasmatiques de la coagulation. *Cah. Med. Lyon.*, 1967, 43, 28, 2583.
90. FINKBEINER R.B., Mc GOVERN J.J., GOLDSTEIN R., BUNKER J.P.
Coagulation defects in liver disease and response to transfusion during surgery, 1959, 26, 199.
91. FLUTE P.T.
Blood coagulation in scorbutic guinea pigs : a defect in activation by glass contact. *Brit. J. Haemat.*, 1959, 5, 421.
92. FORBES C.D., PENSKY J., RATNOFF O.
Inhibitor of H.Fa and PTAA by purified C $\bar{I}$ inactivator. *J. Lab. Clin. Med.*, 1970, 76, 809.
93. FORBES C.D., RATNOFF O.D.
Studies on PTA. *J. Lab. Clin. Med.*, 1972, 79, 113.
94. FRICK P.G.
The relative incidence of AHG, PTC and PTA deficiency : a study of 55 cases. *J. Lab. Clin. Med.*, 1954, 43, 6, 860.
95. FRICK P.G., BACHMANN F., DUCKERT T.
Vascular anomaly associated with PTA deficiency. *J. Lab. Clin. Med.*, 1959, 54, 5, 680.
96. GALLICK H., HYNDAM L.A., Mc CALL B.
The preparation of PTA and its assay with purified clotting components. *Blood*, 1960, 15, 3, 404.
97. GASTON L.W., DE ORSAY H.
The role of activation product in the TGT. *J. Clin. Invest.*, 1961, 40, 1041.
98. GERMAIN D., THOUVEREZ J.P.
Les troubles congénitaux de la thromboplastino-formation en dehors de l'hémophilie. *Med. Infant.*, 1972, 9, 747.
99. GIROLAMI A., SCARPA R., SOLIMBERGO B.
Tromboflebiti migrante ed ipercoagulabilita ematica da probabile attivazione del sistema fattore hageman-PTA. *Card. Prat.*, 1968, 19, 1, 17.

100. GOSSELIN B., COMPRON G., LONG L.A.
Diagnostic différentiel des hémophiles. Union Med. Canada, 1955, 84, 2.
101. GOUTTAS A., TSEVRENIS H., PRIOVOLOS J.
Syndrome hémorragique dû au défaut d'un facteur prothromboplastique thermolabile. Hémophilie C. Le Sang, 1957, 28, 2, 141.
102. GRASSO E., QUINTE V.
Su un caso di emofilia da difetto associato di AHG e di PTA. Min. Ped., 1956, 8, 1153.
103. GREIG H., TATTERSALL J.
Edivence for the existence of a third serum clotting factor. Brit. J. Haem., 1956, 2, 421.
104. GUERIN B., SORIA C., LARRIEU M.J., CAEN J.
Inflammation synoviale et facteurs de la coagulation. Path. Biol., 1971, 689, 705.
105. GUIDI G., SCARDIGLI G.
Su un nuovo fattore determinante l'attivazione della globulina antiemofilica da parte del PTA. Boll. Soc. Ital. Emat., 1954, 2, 213.
106. HAANEN C., SCHOENMAKERS J.G.
One stage assay for F.XII, further studies on the role of Hageman factor in blood coagulation. 1963, 9, 5/6, 557.
107. HAANEN C., SCHOENMAKERS J.G., MORSELT G.
The mode of action of Hageman factor. 12th Congress of international society of haematology. Stockholm, 1964.
108. HAANEN C., MORSELT G., SCHOENMAKERS J.
Contact activation of Hageman factor and interaction with PTA. Thromb. Diath. Haemorr., 1967, 17, 307.
109. HAANEN C.
The nature of the F.IX activating principle. Human blood coagulation. Boerhaave series. Leiden University Press, 1969, p. 58.
110. HACKETT E., LEPAGE R.
The clotting of the blood of an amphibian bufo marinus linn. Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci., 1961, 39, 67.
111. HALL D.E.
Blood coagulation and its disorders in the dogs. Baillière Tindal London, 1974.
112. HARDITSKY R.M., MARGOLIS J.
The role of Hageman factor in the initiation of blood coagulation. Brit. J. Haem., 1959, 5, 203.
113. HARPEL P.C.
Separation of PTA from kallikrein. J. Clin. Invest., 1971, 50, 2084.

114. HARTMAN J.R.
Disorders of blood coagulation during the first week of life.
AMA J. Dis. Child., 1955, 90, 594.
115. HATTAWAY W.E., BELHASSEN L.P.
Evidence for a new plasma thromboplastin factor. One case report.
Blood, 1965, 26, 251.
116. HATTAWAY W.E., ALSEVER J.
The relation of Fletcher factor to F.XI and XII. Brit. J. Haem.,
1970, 18, 161.
117. HATTAWAY W.E.
Correspondence. Blood, 1975, 46, 5, 817.
118. HAYET M., PIGUET H.
Le déficit en F.XI. Communication personnelle, 1966.
119. HECK L.W., KAPLAN A.P.
Isolation and characterization of human F.XI and inhibition of
the activated enzyme by antitrypsin. J. Exp. Med., 1974, 140,
6, 1615.
120. HEMKER H.C.
The pathways of blood coagulation. Folia med. Neerl., 1967, 10,
102.
121. HEMKER H.C., KAHN M.J.P.
Reaction sequence of blood coagulation. Nature, 1967, 215, 1201.
122. HEMOSTASE, 1961, 1, 4, XIV-XXII.
Résumé des données sur les nouveaux facteurs de la coagulation.
123. HENDERSON E.S., RAPAPORT S.I.
The thrombotic activity of activation product. J. Clin. Invest.,
1962, 41, 235.
124. HENRY E.I., ROSENTHAL R.L., HOFFMANN I.
Spontaneous hemorrhages caused by PTA deficiency. J. Amer. Med.
Ass., 1956, 162, 727.
125. HERMANSKY E.
Un cas de déficit en F.XI. Cas. Lek. Ces., 1956, 95, 182.
126. HILGARTNER M., ENGLE M.A., REDO S.F.
Cardiac surgery in patients with PTA deficiency. J. Thoracic and
Cardiovasc. Surg., 1965, 49, 6, 947.
127. HILGARTNER M., SMITH C.H.
PTA in the neonate. J. Paed., 1965, 66, 747.
128. HOROWITZ H.I., WINHROP P.
Assay of PTA with artificially depleted normal plasma. Blood,
1963, 22, 1, 35.
129. HOROWITZ H.I., FUJIMOTO M.M.
Association of F.XI and XII with blood platelets. Proc. Soc.
Exp. Biol., 1965, 119, 2, 487.

130. HOROWITZ H.I., FUJIMOTO M.M.
Survival of FXI in vitro and in vivo. *Transfusion*, 1965, 5, 539.
131. HRODECK O.
On the development of coagulation factors in early neonatal life.
Ann. Paed., 1959, 192, 3, 129.
132. IATRIDIS S.G., FERGUSON J.H., IATRIDIS P.G., MAULDIN R.
Thrombogenic properties of surface factor. *Thromb. Diath. Haemorr.*, 1964, 12, 37.
133. IATRIDIS S.G., IATRIDIS P.G., FERGUSON J.H.
Roles of surface factor. *Thromb. Diath. Haemorr.*, 1964, 12, 489.
134. IKKALA E., MYLLYLÄ G., NEVANLINNA H.R.
Rare congenital coagulation factors defect in Finland. *Scand. J. Haemat.*, 1971, 8, 210.
135. INGRAM G.I.C.
Observation on a case of multiple haemostatic defect. *Brit. J. Haemat.*, 1956, 2, 180.
136. INGRAM G.I.C., RIZZA C.R.
Heterozygous and homozygous FXI defect in a consanguineous family. *Acta haemat.*, 1976, 55, 1, 48.
137. INTROZZI P., DENICOLA P.
La terapia dei difetti di coagulazione. *Bibliot. Haemat. Pavia*, 1955.
138. JAMES A.T., WHEATLEY V.R.
Activation des F.XI et XII par la surface cutanée. *Bioch. J.*, 1956, 63, 269.
139. JAKES W.E., HAMPTON J.W., BIRD R.M.
Pulmonary hypertension and PTA deficiency in dogs. *Arch. Path.*, 1960, 69, 248.
140. JOHNSON S.A., Mc CLAGHRY R.I., SEEGER W.H.
Nature of blood clotting mechanisms in hemophilia. *J. Mich. State med. Soc.*, 1955, 54, 797.
141. JOHNSTON C.L., FERGUSON J.H., O'HANLON F.A.
Surface activation of plasma clotting : a function of Hageman factor. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1958, 99, 1, 197.
142. JOSEPHSON A.M., LISKER R.
Demonstration of a circulating anticoagulant in PTA deficiency. *J. Clin. Invest.*, 1958, 37, 148.
143. KARAKA M., NILSSON I.M.
PTA deficiency and prolonged bleeding time. *Acta Med. Scand.*, 1972, 192, 171.
144. KATO H., FUJIKAWA K., LEGAZ M.E.
Isolation and activation of bovine F.XI and its interaction with F.IX. *Fed. Proc.*, 1974, 33, 1505.

145. KELLERMEYER R.W., BRECKENRIDGE R.T.
The inflammatory process in acute gouty arthritis. J. Lab. Clin. Med., 1965, 65, 307.
146. KELLERMEYER R.W., BRECKENRIDGE R.T.
The presence of Hageman factor and PTA in the synovial fluid. J. Lab. Clin. Med., 1966, 67, 455.
147. KINGDON H.S., DAVIE E.W., RATNOFF O.D.
The reaction between activated PTA and di-isopropylphospho-
fluoridate. Biochem., 1964, 3, 166.
148. KINGDON H.S., DAVIE E.W.
Further studies on the activation of F.IX by F.XIa. Thromb. Diath. Haemorr., suppl. 17, 1965, 15.
149. KINGDON H.S.
Bovine activated F.XI : preparation in homogenous form. Blood, 1970, 36, 6, 834.
150. KINGDON H.S., LUNDBLAD R.L.
Factors affecting the evolution of F.XIa during blood coagulation. J. Lab. Clin. Med., 1975, 85, 5, 826.
151. KOCIBA G.J., RATNOFF O.D., LOEB W.F.
Bovine PTA deficiency. J. Lab. Clin. Med., 1969, 74, 37.
152. KOSAKI G.
Un cas de déficit en F.XI. Med. J. Osaka univ., 1954, 5, 571.
153. KZERWINSKA-KOSSOBUDZKA B., KOTSCHY M., SMOLIK R.
Les perturbations de la coagulation du sang par carence en F.XI. Polzkie Arch. Med. Wewnetr., 1963, 33, 6, 597.
154. KRIEGER H., LEDDY J.P., BRECKENBRIDGE R.T.
Studies on a circulating anticoagulant in S.L.E. : evidence for inhibition of the function of activated PTA. Blood, 1975, 46, 2, 189.
155. KUNZER W., SCHULTZ P.
Zur alterabhängigen aktivität von PTA. Ann. Paed., 1965, 205, 2, 155.
156. KURTIDES E.S.
PTA deficiency, report of a case and review of literature. Quart. Bull. North. Univ. Med. Sch., 1962, 36, 4, 329.
157. LAAKE K., VENNEROD A.M.
F.XII induced fibrinolysis : studies on the separation of pre-kallikrein plasminogen proactivateur and F.XI in human plasma. Thromb. Diath. Haemorr., 1974, 4, 285.
158. LANGDELL R.D., BRYAN F.T., GIBSON W.S. Jr
Coagulation of catfish blood. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1965, 118, 439.
159. LARRIEU M.J., ALAGILLE D., SOULIER J.P.
Deux cas de déficit en F.XI. Communication au Congrès Int. Hémat. Boston, 1956.

160. LATO M., SEVERI F., ANTONELLI G.
I fattori dell'emocoagulazione nell'immaturo. *Il Lattante*, Parma, 1958, 29, 3.
161. LATO M., SEVERI F., BERARDI G.
L'emocoagulazione nel neonato. *Aggiorn. Ped.*, 1958, 9, 8, 475.
162. LATO M., SEVERI F., BERARDI G.
Studio dei fattori della coagulazione nel sangue materno e funicolare. *Aggiorn. Ped.*, 1958, 9, 8, 473.
163. LEIBA H., RAMOT B., MANY A.
Hereditary and coagulation studies in ten families with PTA deficiency. *Brit. J. Haemat.*, 1965, 11, 654.
164. LEWIS J.H., WALTERS D., DIDISCHEIM P., MERCHANT W.
Application of continuous flow electrophoresis to the study of blood coagulation proteins and the fibrinolytic enzym system. *J. Clin. Invest.*, 1958, 37, 1323.
165. LEWIS J.H., MERCHANT W.R.
The probable identity of glass factor with Hageman factor. *J. Clin. Invest.*, 1958, 37, 911.
166. LEWIS J.H.
Separation and molecular weight estimation of coagulation and fibrinolytic proteins by Sephadex gel filtration. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1964, 116.
167. LISKER R., JOSEPHSON A.M., WERBIN G., SHAPIRO C.M., ROZENBVAIG S.
The correction of a hemorrhagic diathesis in preparation for surgery : the preparation of PTA deficiency. *AMA Arch. Int. Med.*, 1957, 100, 474.
168. LUNDBLAD R.L., KINGDON H.S.
Biochemistry of the interactions of bovine factors XIa and IX. *Thromb. Diath. Haemorr.*, 1974, suppl. 57, 315.
169. Mac ELFRESH A.E.
Coagulation during the neonatal period. *Amer. J. Med. Sc.*, 1961, 242, 771.
170. Mac FARLANE R.G.
Blood coagulation with reference to the early stage. *Physiol. Rev.*, 1956, 36, 479.
171. Mac FARLANE R.G.
An enzyme cascade in the blood clotting mechanism and its function as a biochemical amplifier. *Nature*, 1964, 202, 498.
172. Mac FARLANE R., BIGGS R.M.
Treatment of haemophilia and other coagulation disorders. Blackwell Sc. Publ. Oxford, 1966, 1 vol.
173. MALKIN M., STEVENS M.E.
PTA deficiency and its relation to oral surgery. *New-York Dent. J.*, 1958, 24, 7, 299.

174. MANDELLI F., DERIEU L., GONDOLFO G., GENTILI M., MARIANI G.
A case of PTA deficiency with a circulating anticoagulant directed against the AHG. *Coagulation*, 1968, 1, 347.
175. MARBET G.A., DUCKERT F.
Action of coagulation factors on experimental thrombogenesis and their changes after thrombosis. *Thromb. Diath. Haemorr.*, 1973, 29, 619.
176. MARCHAL G., LEROUX M., DUHAMEL G.
Déficiency en un profacteur plasmatique et sérique de la thrombo-plastine (profacteur C) au cours d'un syndrome de Marchiafava-Micheli. *Le Sang*, 1959, 30, 3, 181.
177. MARGOLIS J.
Glass surface and blood coagulation. *Nature*, 1956, 178, 805.
178. MARGOLIS J.
Plasma pain producing substance and blood clotting. *Nature*, 1957, 180, 1464.
179. MARGOLIS J.
Initiation of blood coagulation by glass and related surfaces. *J. Physiol.*, 1957, 137, 95.
180. MARGOLIS J.
Activation of plasma by contact with glass : evidence for common reaction which releases plasma kinine and initiates coagulation. *J. Physiol.*, 1958, 144, 1.
181. MARIE R., ALEXANDRE E., SAMAMA M., CONRAD J.
A propos de deux observations de maladie de Rosenthal en stomatologie. Intérêt de la connaissance et de la pratique systématique du temps de céphaline kaolin. *Rev. Stom.*, Paris, 1973, 74, 5, 410.
182. MASETTO I., BUTTO M.
Sindromi emorragica sporadica da deficit di fattori AHG e PTA. *Acta Patavina*, 1957, 17, 572.
183. MENEHINI P., MAZZUGO C., FELINI P.
Emofilia familiare da difetto associato di AHG e di PTA. *La Medicina Intern. Anno*, 1955.
184. MERSKEY C., NOSSEL H.L.
Blood coagulation after the ingestion of saturated and unsaturated fats. *Lancet*, 1957, i, 806.
185. MEYER D., LARRIEU M.J., DREYFUS J.C.
Migration électrophorétique des facteurs de coagulation sur acétate de cellulose : application à la pathologie. *Nouv. Rev. Fr. Hemat.*, 1969, 9, 611.
186. MOVAT H.Z., ANWAR A.D.
The interrelationship between the kinin and blood clotting systems. *Fed. Proc.*, 1971, 30, 451a.

187. MOVAT H.Z., ANWAR A.H.
The contact phase of blood coagulation : clotting factors XI and XII their isolation and interaction. *J. Lab. Clin. Med.*, 1974, 84, 6, 861.
188. MUIR W.A., RATNOFF O.D.
The prevalence of PTA deficiency. *Blood*, 1974, 44, 4, 569.
189. NAEYE R.L.
Hemophiloid factors : acquired deficiencies in several states. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1957, 94, 4, 623.
190. NENCI G.G., LECHLER E.
Compartecipazione delle forme attivate dell' antecedente e del componente plasmatico della tromboplastina (PTA, PTC) e del fattore Stuart-Prower nella costituzione del principio coagulo-acceleratore del siero. *Haemat. Arch.*, 1967, 52, 4, 309.
191. NICOLA P.
Un cas de déficit en F.XI. *Haematologica*, 1955, 39, 361.
192. NIEMETZ J., NOSSEL H.L.
Method of purification and properties of anti-XIa. *Thromb. Diath. Haemorr.*, 1967, 3/4, 17, 335.
193. NIEMETZ J., NOSSEL H.L.
Activated coagulation factors : in vivo and in vitro studies. *Brit. J. Haemat.*, 1969, 16, 337.
194. NIEWIAROWSKI S., PROU-WARTELL O.
Rôle du facteur contact dans la fibrinolyse. *Thromb. Diath. Haemorr.*, 1959, 3, 5, 593.
195. NIEWIAROWSKI S., KURATOWSKA Z., PIECHOCKAT
Etude de l'hémophilie en Pologne. *Polisk. Tygod. Lek.*, 1962, 17, 14, 507.
196. NIEWIAROWSKI S.
Study on the contact factor with particular reference to thrombo-embolic diseases. *Plzen. Lek. Sbor.*, 1963, suppl. 10, 53.
197. NIEWIAROWSKI S., GLINSKA-GLINIAK T.
Studies on contact activation in plasma of various vertebrates and patients with congenital PTA and HF deficiencies. *Bull. Acad. Pol. Sc.*, 1964, 12, 5, 191.
198. NIEWIAROWSKI S., STUART R.K., THOMAS D.P.
Activation of intravascular coagulation by collagen. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1966, 23, 196.
199. NILSSON I.M., BLOMBECK M., RAMGREN O.
Haemophilia in Sweden. *Acta Med. Scand.*, 1961, 170, 665.
200. NILSSON I.M.
Mechanism of coagulation and the various coagulation factors. Haemorrhagic and thrombotic diseases. *J. Wiley Ed.* 1974, 1 vol.
201. NOSSEL H.L., NIEMETZ J., SAWITSKY A.
Blood PTA levels following plasma infusion. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1964, 115, 4, 896.

202. NOSSEL H.L., NIEMETZ J.
The celite eluate test for assaying F.XI. Fed. Proc., 1965, 24, 452.
203. NOSSEL H.L., NIEMETZ J.
A normal inhibitor of the blood coagulation contact reaction product. Blood, 1965, 25, 5, 712.
204. NOSSEL H.L., NIEMETZ J., MIBASHAN R.S., SCHULZE W.G.
The measurement of F.XI. Brit. J. Haemat., 1966, 12, 133.
205. NOSSEL H.L., LANZKOWSKY P., LEVY S., MIBASHAN R.S., HANSEN J.
A study of coagulation factor levels in women during labour and their newborn infants. Thromb. Diath. Haemorr., 1966, 16, 185.
206. NOSSEL H.L.
Activation of factors XII and XI by skin contact. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1966, 122, 1, 16.
207. NOSSEL H.L.
Recent advances in blood coagulation. L. Poller Ed. London, 1969, 1 vol.
208. NOSSEL H.L.
Activation of F.XII and XI in thrombogenesis. Bull. N.Y. Acad. Med., 1972, 48, 2, 281.
209. NYE S.W., GRAHAM J.B., BRINKHOUS K.M.
The partial thromboplastin time as a screening test for the latent bleeders. Am. J. Med. Sc., 1962, 243, 279.
210. OEHME J., HAGITTE C.
PTA-Mangel Hämophilie. Klin. Wschr., 1955, 33, 841.
211. OLIVIER C., BEASLAY Y., ORHAN R., LEROY J., SAMAMA M.
Maladie de Rosenthal : à propos d'un cas opéré d'un cancer du sein. Presse Med., 1968, 76, 2161.
212. OLIVI O., MUGNAINI P.
Sindromi emofilica da deficienza dei fattori PTA e PTC : contributo casistico. La Clin. Ped., 1956, 38, 1, 31.
213. OLLENDORF P.
Initiation of blood clotting and glass activation followed with a three-stage technique. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1962, 14, 6, 641.
214. O.M.S.
Série de rapports techniques n° 504 : troubles héréditaires de la coagulation sanguine. Genève, 1972.
215. OZGE-ANWAR A.H., MOVAT H.Z., SCOTT J.G.
Contact activation of plasma prekallikrein and F.XI in F.XII deficient plasma. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1971, 138, 330.
216. PASQUALE M.
Sindrome emofilica da deficit del fattore PTA. Acta Paed. Lat., 1961, 14, 21.

217. PERRY S., OPFELL R., BAKER M.
Combined deficiencies of PTA and AHG with vascular fragility.
Blood, 1960, 16, 2, 1184.
218. PHILLIPS L.L., TAYLOR H.C.Jr
PTA deficiency : report of a case. Obst. Gynec., 1962, 20, 413.
219. PHILLIPS L.L., HYMAN G.A., ROSENTHAL R.L.
Prolonged postoperative bleeding in a patient with F.XI deficiency.
Ann. Surg., 1965, 162, 1, 37.
220. PHILLIPS L.L., ROSANO L., SKRODELIS V.
Changes in F.XI level during pregnancy. Am. J. Obst. Gyn., 1973,
116, 8, 1114.
221. PICO-PASCUAL M., VILA P., VALENTIN P., MONASTERIO J., FORTEZA A.,
TRIGINER A.
A proposito de un caso de enfermedad de Rosenthal. XVIIIème
Réunion de As. Esp. Hemat. Hemoter. Santa Cruz 3-7 nov. 1975.
222. PILEGGI J., CASTELLANOS H.
Sobre dos pacientes con enfermedades de Rosenthal con especial
referencia a los trazados trombelastograficos. Prensa Med.
Argent., 1962, 49, 25, 1372.
223. FIGUET H., HAYET M.
Déficit en F.XI. Gaz. Med. Fr., 1970, 77, 3305.
224. PITNEY W.R., DACIE J.V.
Haemophilia and allied disorders. Brit. Med. Bull., 1955, 11,
1, 11.
225. PUIFOUILLOUX L.
Maladie de Rosenthal ou hémophilie C. Thèse PARIS, 1957.
226. PURCELL G., NOSSEL H.L.
F.XI deficiency, surgical and obstetrics aspects. Obst. Gyn.,
1970, 35, 69.
227. RAK K.
Deux cas de déficit en F.XI. Mediz. Welt., 1961, 45, 2349.
228. RAMOT B., ANGELOPOULOS B., SINGER K.
PTA deficiency. Arch. Int. Med., 1955, 95, 705.
229. RAMOT B., SINGER K., HELLER P., ZIMMERMAN H.
Hageman deficiency. Blood, 1956, 11, 745.
230. RAMOT B., FISHER S.
PTA deficiency and its association with pseudo-hémophilia.
Israël Med. J., 1960, 19, 85.
231. RAPAPORT S.I., AAS K., OWREN P.A.
The effect of glass upon the activity of the various plasma
clotting factors. J. Clin. Invest., 1955, 34, 9.
232. RAPAPORT S.I.
Evidence that glass increases plasma PTA activity. J. Lab. Clin.
Med., 1958, 52, 624.

233. RAPAPORT S.I., PROCTOR R.R., PATCH M.J., YETRA M.
The transmission of PTA deficiency. Paper presented at 3rd annual meeting. Am. Soc. Haemat. Montreal, nov. 1960, 28.
234. RAPAPORT S.I.
PTA levels in patients receiving coumarin anticoagulant and in patients with Laënnec's cirrhosis. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1961, 108, 1, 115.
235. RAPAPORT S.I., SCHIFFMAN S., PATCH M.J.
A simple specific one stage assay for PTA activity. J. Lab. Clin. Med., 1961, 57, 5, 771.
236. RAPAPORT S.I., PROCTOR R.R., PATCH M.J., YETRA M.
The mode of inheritance of PTA deficiency : evidence for the existence of major PTA deficiency and minor deficiency. Blood, 1961, 18, 2, 149.
237. RAPAPORT S.I., TATTER D., COEUR-BARROW N. HJORT P.F.
Pseudomonas septicemia with intravascular clotting leading to the generalized Shwartzman reaction. New Engl. J. Med., 1964, 271, 80.
238. RAPAPORT S.I., YETRA M.
PTA levels after transfusion in patients with PTA deficiency. Acta Haemat., suppl. 1965, 23, 1352.
239. RAPAPORT S.I.
Blood coagulation : biochemical physiology and clinical considerations. Clin. Obst. Gyn., 1968, 11, 207.
240. RATNOFF O.D.
A familial trait characterized by deficiency of a clot promoting fraction of plasma. J. Lab. Clin. Med., 1954, 44, 915.
241. RATNOFF O.D.
A familial hemorrhagic trait associated with a deficiency of clott promotting fraction of plasma. J. Clin. Invest., 1955, 4, 4, 602.
242. RATNOFF O.D., ROSENBLUM J.M.
Role of Hageman factor in initiation of clotting by glass. Am. J. Med., 1958, 25, 160.
243. RATNOFF O.D.
Hereditary defects in clotting mechanisms. Adv. Int. Med., 1958, 9, 107.
244. RATNOFF O.D.
The biology and pathology of the initial stages of blood coagulation. Progress in Hematology, Moore et Brown Ed., 1960, 5, 204.
245. RATNOFF O.D., DAVIE E.W., MALLETT D.L.
Studies on the action of Hageman factor : evidence that activated F.XII in turn activates PTA. J. Clin. Invest., 1961, 40, 5, 803.
246. RATNOFF O.D.
The activation of christmas factor by activated PTA. J. Clin. Invest., 1961, 40, 6, 1074.

247. RATNOFF O.D.
PTA deficiency and Hageman trait, selected papers from the 10th congress of the International Society of Haematology. Scand. J. Haemat., suppl. 1965, 7, 29.
248. RATNOFF O.D.
PTA deficiency progress in hematology. Brown et Moore Ed., 1966, volume 5.
249. RATNOFF O.D.
Studies on the product of the reaction between activated F.XII and PTA. J. Lab. Clin. Med., 1972, 80, 704.
250. RATNOFF O.D.
Plasma inhibitors of the activation of F.XII and of F.XIIa PTAA and activated Stuart factor. Thromb. Diath. Haemat., suppl. 51, 1972, 289.
251. RATNOFF O.D., PENSKY J., DONALDSON V.H., AMIR J.
The inhibitory properties of plasma against activated PTA in hereditary angioneurotic edema. J. Clin. Med., 1972, 80, 803.
252. RATNOFF O.D., SAITO H.
Inhibition of Hageman factor? PTA, thrombin and other clotting factors by phenylgloxal hydrate. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1975, 148, i, 177.
253. REIMER S.M., WESSLER S., DEYKIN D.
STA activity : its relation to the first phase of clotting. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1960, 105, 2, 438.
254. REIMER S.M., WESSLER S.
Contact factor, factor IX and STA activity. Fed. Proc., 1961, 20, 56.
255. REIMER S.M., THOMAS D.
Role of F.XII, XI and IX in serum and plasma-induced thrombosis, 1963, 205, 1265.
256. ROCHA E., MARIN J., LOPEZ BORRASCA
Factores de tromboplastinoformacione y cirrosis hepatica. Sangre, 1975, 20, 1, 38.
257. RODERMUND O.E., SCHNEIDER W., EGLI H.
Uber das verhalten des Hageman faktors und des PTA under hydroxycumarin und phenylindandiongaben. Thromb. Diath. Haemorr., 1961, 5, 595.
258. RONCONI G., SCANAGATTA A.
Sindrome emofilica da difetto associato di AHG e PTA. La Pediatria, 1957, 3, 462.
259. ROSENBERG R.D.
The effect of heparin on factor XIa and plasmin. Thromb. Diath. Haemorr., 1975, 33, 1, 51.
260. ROSENTHAL R.L., DRESKIN O.H., ROSENTHAL N.
New-hemophilia like disease caused by deficiency of a third plasma thromboplastin factor. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1953, 82, 171.

261. ROSENTHAL R.L.
PTA : properties and role in the clotting mechanism. Fed. Proc., 1954, 13, 284.
262. ROSENTHAL R.L.
PTA deficiency in man. J. Clin. Invest., 1954, 33, 961.
263. ROSENTHAL R.L.
Hemophilia and hemophilia-like diseases caused by deficiencies in plasma thromboplastin factors : AHG, PTC and PTA. Amer. J. Med., 1954, 17, 57.
264. ROSENTHAL R.L., SANDERS M.
Plasma thromboplastin component deficiency : I. Studies on its inheritance and therapy. Am. J. Med., 1954, 1, 153.
265. ROSENTHAL R.L.
Deficiency in plasma thromboplastin component : II. Its incidence in hemophilic population. Am. J. Clin. Path., 1954, 24, 910.
266. ROSENTHAL R.L.
Properties of PTA in relation to blood coagulation. J. Lab. Clin. Med., 1955, 45, 123.
267. ROSENTHAL R.L., DRESKIN H., ROSENTHAL N.
PTA deficiency : clinical coagulation, therapeutic and hereditary aspects of a new hemophilia-like disease. Blood, 1955, 10, 120.
268. ROSENTHAL R.L.
PTA deficiency. VIth intern. cong. transf., 1956, Boston.
269. ROSENTHAL R.L.
The present status of PTA deficiency in hemophilia and hemophiloid diseases. Proc. Int. Soc. Hemat., 1957, p. 514, n° 421.
270. ROSENTHAL R.L.
PTA deficiency. Acta Haemat., 1959, suppl. 47, 345.
271. ROSENTHAL R.L.
PTA activity. Thromb. Diath. Haemorr., 1960, 6, 379.
272. ROSENTHAL R.L., SLOAN E.
Changes in factors during coagulation of PTA deficiency and non contact blood. Fed. Proc., 1962, 21, 2.
273. ROSENTHAL R.L., SLOAN E.
PTA levels and coagulation studies after plasma infusion in PTA deficient patients. J. Lab. Clin. Med., 1965, 66, 709.
274. ROSENTHAL R.L.
Factor XI, general review. Acta Haemat., suppl. 1965, 23, 1350.
275. ROSENTHAL R.L., SLOAN E.
Assay of clotting factors in outdated blood bank plasma and tis potential use for therapy in hemophilia and other hemorrhagic dyscrasias. Transfusion, 1966, 6, 4, 289.

276. SAADA H.
Le déficit congénital en F.XI. Thèse PARIS V, 1974.
- 276'. SAITO H., RATNOFF O.D., MARSHALL J.S., PENSK J.
Partial purification of PTA and its activity by trypsin. J. Clin. Invest., 1973, 52, 850.
277. SAMAMA M., CHEVALLIER P., FIEHRER A., BILSKI-PASQUIER R.G.
Hémophilie C. Presse Médicale, 1956, 64, 14, 315.
278. SCARDIGLI G., GUIDI G., FRULLI M.
Sindromi emofilica da defetto di PTA. Boll. Soc. Ital. Emat., 1954, 2, 3, 207.
279. SCARDIGLI G., GUIDI G.
Severe coagulation anomalies in a family of haemophiliacs. Acta Haemat., 1956, 16, 338.
280. SCHENCK W., MENGDEN H.J., KUNZER W.
Carence en PTA chez un nourrisson de 4 mois. Zsch. Kinder., 1967, 101, 1, 85.
281. SCHETTINI F., VIOLANTE N., LATTANZI E., ARMENIOL L.
Il fattore XI nel neonato immaturo. Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim., 1966, 42, 14, 921.
282. SCHETTINI F., VIOLANTE N., LATTANZI E., PAGANETTI G.
Il fattore XI nel neonato a termine e nel lattente. Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim., 1967, 43, 10, 532.
283. SCHIFFMAN S., RAPAPORT S., WARE A., MEHL J.
Separation of PTA and F.XII from human plasma. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1960, 105, 3, 453.
284. SCHIFFMAN S., LEE P.
Preparation, characterization of highly purified F.XII, evidence that a hitherto unrecognized plasma activity participates in the interaction of F.XI and XII.
285. SCHIFFMAN S., MARKLAND F.S.
Effect of intermediates of extrinsic clotting on purified F.XI, F.VII and/or thromboplastine. Thromb. Resear., 1975, 6, 273.
286. SCHMUTZLER R.
Zur differenzierung der hämophilen syndrome (AHG, PTA, PTC). Die Mediz., 1957, 51, 1889.
287. SCHMUTZLER R.
Die Hämophilen syndrome (AHG, PTC, PTA) und ihre behandlung. Sonder. Aus. Jarhg., 1958, 13, 21, 841.
288. SCHULZ K., NOWOTNY D., SCHMUTZLER R., DUCKERT F.
Kombinierter AHG und PTA Mangel. Throm.Diath.Haemor., 1963, 10, 282.
289. SETNA S.S., ROSENTHAL R.L.
Intermediate stages in platelet alterations during coagulation. Acta Haemat., 1958, 19, 4/5, 209.
290. SHAFRIR E., DE VRIES A.
Studies on the clot promoting activity of glass. J. Clin. Invest., 1956, 35, 1183.

291. SHANBERGE J.N., DUCKERT F.
The influence of contact and prothrombin on intermediate product I Formation. *Thromb. Diath. Haemorr.*, 1961, 6, 235.
292. SHANBERGE J.N., MATSUOKA T.
Studies regarding the effect of foreign surface contact on the one stage prothrombin time determination. *Thromb. Diath. Haemorr.*, 1966, 15, 442.
293. SHARP A.A.
Viscous metamorphosis of blood platelets : a study of the relationship to coagulation factors. *Brit. J. Haemat.*, 1958, 4, 28.
294. SJØLIN K.E.
Haemophilic diseases in Denmark. Blackwell Sci. Publ. Oxford, 1959.
295. SLADE W.R. Jr, RABINER M.D.
PTA deficiency and subarachnoid hemorrhage. *Angiology*, 1973, 24, 9, 533.
296. SOULIER J.P., MENACHE D.
Le rôle des surfaces de verre dans l'initiation de la coagulation. *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, 1958, 3, 680.
297. SOULIER J.P., WARTELLE O., MENACHE D.
Caractères différentiels des facteurs Hageman et PTA. Rôle du contact dans la phase initiale de la coagulation. *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, 1958, 3, 3, 263.
298. SOULIER J.P., LARRIEU M.J.
Déficit en 3e facteur prothromboplastique plasmatique. Rapports entre le PTA et le facteur Hageman. *Thromb. Diath. Haemorr.*, 1958, 2, 1/2, 1.
299. SOULIER J.P., PROU-WARTELL O.
Nouvelles données sur les facteurs Hageman et PTA et sur le contact. *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, 1958, 4, 9, 932.
300. SOULIER J.P.
Hageman trait and PTA deficiency. The role of contact of blood with glass. *Brit. J. Haemat.*, 1959, 5, 1, 121.
301. SOULIER J.P.
Our present knowledge of PTA factor. *Thr. Diath. Haemorr.*, 1960, suppl. 4, 123.
302. SOULIER J.P., PROU-WARTELLE O.
New data on H.F. and PTA : the role of contact in the initial phase of blood coagulation. *Brit. J. Haem.*, 1960, 6, 88.
303. SOULIER J.P., BARRY A.
Etude statistique des principales données biologiques dans 331 cas d'hémophiles. *Hémostase*, 1962, 2, 109.
304. STEG R.F., GORES R.J., THOMSON J.H., OWENS C.A. Jr
Bleeding due to a deficiency of PTA and PTC. Report of nine cases. *Oral Surg.*, 1960, 13, 6, 671.

305. STEGELSKE R.F., GORES R.J., HURN M.M., OWEN C.A.
Bleedin from deficiency of PTA coagulation factor. Oral Surg., 1957, 10, 225.
306. STEIN W.W., HALBERSTADT E., WUST L., ROTHE H.J.
Clotting factors in labor. II : Factor XI. Arch. Gynak., 1970, 209, 9.
307. TELO W., PRETOLANI E.
Su un caso di emofilia sporadica da deficit dei fattori PTA e PTC. Giorn. Clin. Med., 1956, 37, 1557.
308. THOMAS D.P., WESSLER S., REIMER S.M.
The relation of F.XII, XI and IX to hypercoagulable states. Thromb. Diath. Haemorr., 1963, 9, 90, 101.
309. TIGANO F., LA ROSA F., QUATTROCHI G.
Sindrome emofilia da deficit di PTA, segnalazione di un caso. Haemat. Arch., 1959, 44, 6, 545.
310. TODD H., WRIGHT I.S.
F.XI deficiency with no hemorrhagic symptoms. Case report. Thromb. Diath. Haemorr., 1964, 11, 187.
311. TRIEGER, Mc GOVERN.
PTA deficiency and oral surgery.
312. TURPINI R., GIPOLLI P.L.
Ricerche emocoagulative su tre casi di emofilia PTA di tipo major. Haemat., 1963, 48, 9, 679.
313. TURPINI R.
PTA deficiency. Clinical and hematological aspects in 12 cases. Quad. Coag., 1966, 11, 133.
314. VANACORE C., PELLO F.
La malattia emorragica da deficit di PTA. Descrizione di un caso. Haemat. Arch., 1958, 43, 9, 837.
315. VAN CREVELD S.
Un cas de déficit en F.XI. Maand-Kinder, 1955, 23, 317.
316. VERSTRAETE M., VANDENBROUCKE J.
Deficient thromboplastin formation in man. Amer. J. Med., 1957, 624.
317. VERSTRAETE M.
Diathèses hémorragiques et déficience thromboplastique. Sem. Hôp. Paris, 1958, 34, 53, 2741.
318. VREEKEN D., HOORWEG P.G.
A case of serious clotting defect without hemorrhagic diathesis, caused by PTA deficiency. Nederl. T. Geneesk., 1957, 101, 582.
319. VROMAN L.
Practical and theoretical aspects of surfaces in coagulation. Thromb. Diath. Haem., 1965, 13, 577.

320. WAALER B.A.
Contact activation in the intrinsic blood clotting system.
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1959, suppl. 37, 133.
321. WALL R.L., SCARPELLI D., MOLNAR W., COLTMAN C.
PTA deficiency associated with a unique tissue disorder.
Blood, 1961, 18, 799.
322. WALL R.L., SCARPELLI D., MOLNAR W.
An inherited connective tissue syndrome associated with a specific coagulation defect. J. Clin. Invest., 1961, 40, 1087.
323. WALLACE H.M., DALY J.F., HUI R., MARKLE D.
Spontaneous hemorrhages due to a PTA deficiency. JAMA, 1956, 8, 162, 727.
324. WALSH P.N.
The effect of collagen and kaolin on the intrinsic coagulant activity of platelets. Brit. J. Haem., 1972, 22, 2, 393.
325. WALSH P.N.
The role of platelets in the contact phase of blood coagulation. Brit. J. Haem., 1972, 22, 2, 237.
326. WALSH P.N.
Albumin density gradient separation and washing of platelets and the study of platelet coagulant activities. Brit. J. Haem., 1972, 22, 2, 205.
327. WALSH P.N., LIPSCOMB M.S.
Collagen induced coagulant activity. Thromb. Diath. Haem., 1975, 34, 3, 919.
328. WALSH P.N., MILLS D.C.B., PARETI F.I., STEWART G.J., Mc FARLANE D.E., JOHNSON N.M., EGAN J.J.
Absence of collagen induced coagulant activity and deficiency of F.XI binding to platelets. Brit. J. Haem., 1975, 29, 4, 639.
329. WARTELLE O.
Les facteurs prothromboplastiques du sang de poule et de quelques mammifères. Thèse PARIS, 1959.
330. WESSLER S.S., REIMER S.M.
The role of human coagulation factors in serum induced thrombosis. J. Clin. Invest., 1960, 39, 262.
331. WHITE J.T., YUNIS E., COLLIANDER M., KRIVIT W.
Prolonged bleeding time in a patient with PTA deficiency. J. Paed., 1963, 63, 1081.
332. WIJFFELS M.
Een zeldzaam gefal van hemorrhagische diathese veroorzaakt door tekort aan PTA. Ned. T. Geneesk., 1958, 102, 815.
333. WUEPPER K.D.
Precursor PTA. Fed. Proc., 1972, 31, 624.

334. YIN E.T., DUCKERT F.

The formation of intermediate product I in a purified system.
The role of F.IX or of its precursor and of F.XII - PTA fraction.
Thromb. Diath. Haemorr., 1961, 6, 224.

— TABLE DES MATIERES —

INTRODUCTION	1
RAPPEL DE LA NOMENCLATURE DES FACTEURS DE LA COAGULATION	3
LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES	5
CHAPITRE I	7
A - GENERALITES	9
1. DEFINITION	9
2. METABOLISME	9
3. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES	10
4. ISOLEMENT - PURIFICATION	14
B - VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES	16
C - PHYLOGENESE	17
D - ROLE DANS LA COAGULATION ENDOGENE	19
1. REACTION DU F.XI AVEC LE F.XII	20
2. REACTION DU F.XI AVEC LE F.IX	21
3. REACTION DU F.XI AVEC LES PLAQUETTES	21
E - ROLE DU F.XI DANS LA THROMBOSE	24
F - ROLE DU F.XI DANS L'INFLAMMATION	24
G - L'INHIBITION ET LES INHIBITEURS DU F.XI	25
CHAPITRE II - TECHNIQUES DE DOSAGE DU F.XI	29
A - TECHNIQUES PEU UTILISEES	31
B - TECHNIQUES LES PLUS UTILISEES	32
1. TECHNIQUE DE RAPAPORT	32
2. TECHNIQUE DE HOROWITZ	34
3. TECHNIQUE DE LEIBA	35
4. TECHNIQUES DE NOSSEL	35

CHAPITRE III - OBSERVATIONS RESUMEES DES 305 CAS RETROUVES DANS LA LITTERATURE : n° 1 à 305	39
CHAPITRE IV - OBSERVATIONS PERSONNELLES INEDITES : n° 306 à 315 ..	101
CHAPITRE V - ETUDE ANALYTIQUE ET SYNTHETIQUE	115
A - ETUDE CLINIQUE	117
B - ETUDE BIOLOGIQUE	124
C - ETUDE GENETIQUE	130
CHAPITRE VI - APPLICATIONS PRATIQUES	135
A - DIAGNOSTIC	137
B - PRONOSTIC	138
C - TRAITEMENT	139
LISTE DES OBSERVATIONS PAR ORDRE CHRONOLOGIQUE	141
LISTE DES OBSERVATIONS PAR ORDRE ALPHABETIQUE DES AUTEURS	143
CONCLUSIONS	145
BIBLIOGRAPHIE	147

